

NUTRIÇÃO, DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS E COVID-19

NUTRITION, CHRONIC- DEGENERATIVES DISEASES AND COVID-19

LABORATÓRIO

DE INVESTIGAÇÃO EM NUTRIÇÃO E DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS, ESCOLA DE NUTRIÇÃO,
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



N976 Nutrição, Doenças Crônico-Degenerativas e COVID-19

E-book: Juliana F. Dias & Lucia M. Vianna, 1a ed, Rio de Janeiro [RJ], UNIRIO, 2020, 94pp

1-Introdução, DCDs no Brasil 2- DCDs e COVID-19 3-Nutrição e DCDNT

CDD 616.641.64

Sobre as autoras

Juliana Furtado Dias, Professora

Adjunto do Departamento de Nutrição Aplicada da Escola de Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Pesquisadora Responsável pelo LINDCD.

Lucia Marques Vianna. Professora

Titular Emérita da Escola de Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Fundadora do Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas- LINDCD, Pesquisadora Colaboradora do LINDCD

Coautoras

Aparecida Neila R de Souza, Nutricionista pela Universidade Federal Fluminense-UFF, Pós-Graduada em Nutrição Clínica Funcional pela UNIFCV - Centro Universitário Cidade Verde, Discente do Programa de Pós-graduação em Segurança Alimentar e Nutricional – PPGSAN, Nutricionista do quadro técnico administrativo da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Ariana Franco Miranda, Nutricionista pela UNIFOA, Pós-Graduada em Prescrição de Fitoterápicos e Suplementação Nutricional clínica e esportiva pela Universidade Estácio de Sá, Docente da disciplina Nutrição e Dietética na QEB-Qualificação de Enfermagem Braga LTDA.

Raíssa de Oliveira Balthar, Nutricionista pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Pós-Graduada em Nutrição Clínica pela UFRJ e Discente do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição – PPGAN.

Nathana Ciniglia, Nutricionista, Egressa da Escola de Nutrição e do LINDCD. Especialista em Nutrição Clínica com ênfase em Ortomolecular e Fitoterapia, Discente do curso de Especialização em Segurança Alimentar e Nutricional - CESAN/UNIRIO.

Sumário:

Introdução	-----	05-10
Capítulo 1-	Histórico sobre principais DCDs no Brasil-----	11-15
Capítulo 2-	DCDs e COVID-19?-----	16-21
Capítulo 3-	Nutrientes, Fatores da dieta e DCDNT-----	22-93

Introdução:

A atual pandemia Covid-19: suas assertivas e controvérsias

A atual pandemia Covid-19, foi a reintrodução do corona vírus na humanidade, ressurgindo na China, na província de Wuhan. Desde 2002, o vírus corona, vem causando epidemias globais como a severa síndrome respiratória aguda (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012. Ainda que se saiba que o agente é um beta Corona vírus da família Orthocoronavirinae, que já tenha sido identificado seu genoma, e, que pode infectar animais silvestres, mamíferos, pássaros...e, tem como hospedeiros naturais os morcegos; ainda não está elucidado como se deu à atual transmissão do SARS-CoV-2 ao homem (1).

Ao mesmo tempo, o fato de que há indicativos que o SARS-CoV-2 use o mesmo receptor da enzima conversora de Angiotensina 2, levou o surgimento de uma série de trabalhos apresentando argumentos pró e contra o uso de bloqueadores de Angio2 (2,3).

Tais aparentes discrepâncias são observadas também na abordagem terapêutica onde se encontram indicações de antirretrovirais isolados ou associados à antibióticos, antimaláricos e outras classes de fármacos. Ao mesmo tempo, a velocidade de transmissão deste vírus, sua sobrevivência em superfície inanimada podendo alcançar até 72 horas, reforçam a possibilidade da transmissão pelo ar.

È fato que a transmissão cresce em progressão geométrica, e a ausência de medicação e vacina, reforça a importância do isolamento social.

È igualmente perceptível que a severa síndrome respiratória aguda com alterações no mecanismo de coagulação e falência múltipla de órgãos de rápida evolução, à medida que avança, vai desenhando outros espectros desta virose. **Em relação a isso, recente revisão aponta para a possível “invasão do vírus em todos os compartimentos do corpo”: olhos, coração, pele, rins e sistema nervoso central (4).**

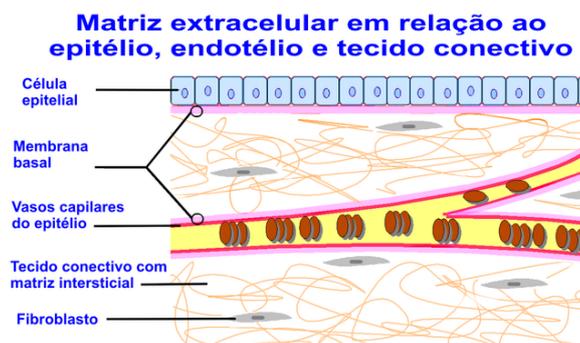
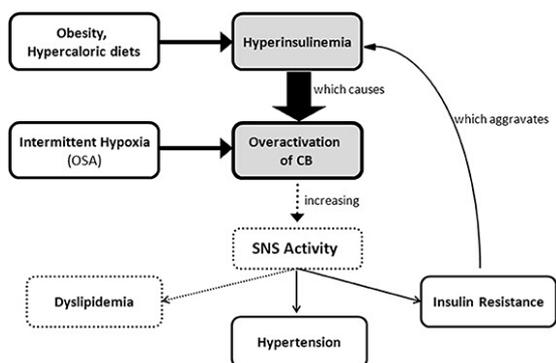
Estudo recente também apontou outros receptores que podem ser usados pela glicoproteína S (Spike) da superfície do SARS-CoV-2 para acessar as células do hospedeiro: receptores da catepsina B, catepsina L, receptor do ácido siálico 2-6, transmembrana protease serina, e enfatizam que todos são expressos em células endoteliais. Ao mesmo tempo, os autores, observaram que as drogas usadas como potencial estratégia no combate ao SARS-CoV-2, também promovem melhora da injúria endotelial (5).

Aliado a isso há uma robusta literatura que aponta a injúria endotelial como característica comum à hipertensão arterial, diabetes, obesidade e outras doenças crônico-degenerativas não transmissíveis (DCDNT) que estão frequentemente associadas a pior prognóstico para COVID-19.

A reunião de tais evidências, frente à sustentada reação inflamatória (tempestade de citocinas), coagulação intravascular disseminada e trombose, presente nos pacientes em estado grave, dá suporte para a hipótese da injúria endotelial como chave da imensa alteração sistêmica desses pacientes (5).

Na realidade, o endotélio é responsável pela síntese de diversas substâncias vasoativas: óxido nítrico (NO), prostaglandinas, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (DEHF) e, assim, controla o tônus vascular, inibe a ativação e agregação de leucócitos e plaquetas (6,7).

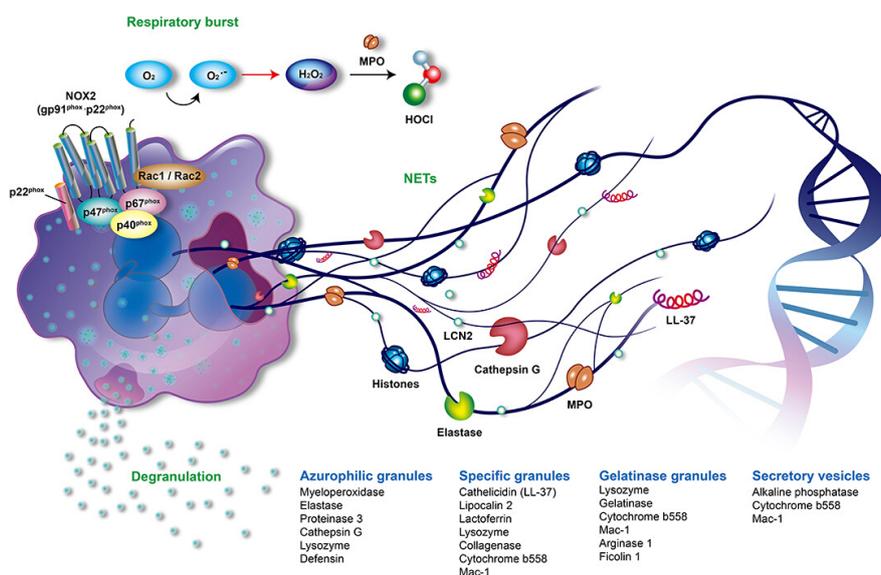
Varga H et al(8) também reportaram casos de difusa inflamação endotelial, e alertaram para a importância do uso de medidas terapêuticas coadjuvantes, como as estatinas que estabilizam o endotélio, em especial naqueles pacientes com comprometimento endotelial pré-existente como hipertensos, diabéticos, obesos que se revelam de pior prognóstico.



Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Membrana_basal

Doenças Crônico-Degenerativas e COVID-19

Durante o processo inflamatório, células fagocíticas, principalmente neutrófilos e macrófagos, realizam um rápido consumo de oxigênio, processo conhecido como respiratory burst, uma das fontes de formação de superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila, ácido hipocloroso e peroxinitrito. Esta ativação do sistema imunológico gera um ciclo vicioso entre estresse oxidativo e processo inflamatório que também é característico da etiopatogenia de doenças crônico-degenerativas.



Fonte: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02376/full>

O natural processo inflamatório resultante da resposta imune do hospedeiro à agressão, quando ocorre de forma persistente e exacerbado torna-se perigoso ,em especial, para indivíduos portadores de DCDNT que, pelo próprio curso destas patologias, já apresentam processo inflamatório crônico e lesão em vários órgãos.

Tais evidências são particularmente importantes no cenário da atual pandemia COVID-19, uma vez que, conforme abordado anteriormente, a literatura sinaliza a ocorrência de pior prognóstico em doenças virais naqueles indivíduos que apresentam comorbidades: Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, Obesidade, Síndrome Metabólica e outras DCDNT.

Em situações anteriores, de pandemias pelo vírus da Influenza, foi também observado, que indivíduos portadores de processo inflamatório crônico, têm uma resposta imune ineficaz caracterizada por baixa atividade fagocítica e microbicida [9] o que pode gerar um alerta para a pandemia atual.

É importante também destacar que, em trabalhos prévios, foi demonstrado, por nosso grupo em colaboração com pesquisadores do INCA, o alto grau de exposição da população brasileira a fatores de risco de DCDNT tais como: baixo consumo de frutas, verduras e hortaliças, alto índice de Massa Corporal, consumo de tabaco [10], o que também pode comprometer a resposta imune.

Além disso, trabalhos recentes já vêm apontando para a alta suscetibilidade da população portadora de DCDNT aos efeitos, a longo prazo, causados pela inflamação crônica desencadeada pelo COVID-19. O longo período de hipoxia e hipoxemia ao lado do persistente processo inflamatório aos quais os sobreviventes do COVID-19 foram submetidos parece explicar as consequências neurológicas que já são reportadas. A disseminação do SARS-COV-2 no parênquima cerebral podem levar, dentre outras alterações, a desmielinização tornando esses indivíduos mais suscetíveis às doenças crônico-degenerativas neurológicas[11,12].

Referências:

- [1]- YAN-RONG, G. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease (Covid-19) outbreak: an update on the status. *Military Medical Research*, vol. 7, n. 1, p.11, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- [2]- KREUTZ, R. et al. Hypertension, the rennin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implication for COVID-19: European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review of Evidence. *Cardiovascular Research*, cvaa097, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>.
- [3]- MENG, J. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerging microbes & infections*, vol. 9, n. 1, p. 757–760, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>.
- [4]- FINSTERER, J. Update on the neurology of COVID-19. *Journal of medical virology*, 2020. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26000>.
- [5]- SARDU, C. et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of clinical medicine*, vol. 9, n. 5, p. 1417, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>.
- [6]- SOUZA J. O. T.; VIANNA, L. M. O uso de estatinas no Acidente Vascular Cerebral. *Revista Neurociências*, vol. 19, n. 1, p. 45-152, 2011.
- [7]- VANHOUTTE, P. M. et al. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta physiologica*, vol. 196, n. 2, p. 193–222, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01964.x>.
- [8]- VARGA, A. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *Lancet*, vol. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- [9]- LUZI, L.; RADAELLI, M. G. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta diabetologica*, vol. 57, n. 6, p. 759–764, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01522-8>.
- [10]- CASADO, L.; VIANNA, L. M.; THULER, L. C. S. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, vol. 55, n. 4, p. 379-388, 2009. [11]- BUTLER, M. J.; BARRIENTOS, R. M. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, behavior, and immunity*, vol. 87, p. 53–54, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>.

Referências:

[11]- BUTLER, M. J.; BARRIENTOS, R. M. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, behavior, and immunity*, vol. 87, p. 53–54, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>.

[12]- OGIER, M.; ANDÉOL, G.; SAGUI, E.; BO, G. D. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19. Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long term patient follow-up. *Brain, behavior, & immunity-health*, vol. 5, 2020. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100081> .

Capítulo 1

Breve Histórico sobre principais DCDs no Brasil

A pandemia desencadeada pelo novo coronavírus, responsável pela doença infecciosa COVID 19, vem causando preocupantes impactos sociais, econômicos e na saúde. Coloca em evidência a discussão sobre os grupos mais suscetíveis aos seus agravos e complicações, cuja identificação é essencial e fundamental para a condução mais segura e assertiva no trato com a pandemia.

Neste cenário, integram os grupos de risco as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que se constituem como o grupo de doenças de maior magnitude e compõem o perfil epidemiológico do Brasil, caracterizado por uma tripla carga de doenças (uma agenda não superada de doenças infecciosas e carenciais, uma carga importante de causas externas e uma marcante presença das condições crônicas)(1).

As DCNT são um conjunto de condições crônicas, podendo estar relacionada a múltiplos fatores, caracterizadas por início gradual, de prognóstico incerto, com longa ou indefinida duração(2).

Fazem parte do grupo das DCNT as doenças cerebrovasculares, cardiovasculares, dislipidemias, diabetes mellitus, doenças respiratórias obstrutivas, neoplasias e obesidade, responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade no mundo(2,3). Essas doenças atingem indivíduos de todas as camadas socioeconômicas e, de forma mais intensa, aqueles pertencentes a grupos vulneráveis, como os de baixa escolaridade e renda(3).

As DCNT compartilham diversos fatores de risco, como hereditariedade, raça, sexo, tabagismo, consumo excessivo de álcool, dislipidemias, consumo insuficiente de frutas, legumes e verduras, e sedentarismo. O monitoramento das DCNT e de seus fatores de risco é prioridade no Brasil, e acompanha os esforços globais que estão sendo desenvolvidos para prevenção e controle dessas doenças(4).

A inflamação crônica de baixa intensidade é reconhecida como mecanismo patofisiológico chave na gênese de diversas condições de DCNT, como a obesidade e a síndrome metabólica, e os vários estágios do processo aterosclerótico que culminam em eventos cardiovasculares. Medidas para reduzir esse processo inflamatório, podem gerar benefícios no que se refere aos fatores de risco para as DCNT(5).

Atualmente, 55,4% da população adulta do país está com excesso de peso, sendo esse percentual ligeiramente maior entre homens (57,1%) do que entre mulheres (53,9%); e 20,3% está obesa, com percentual semelhante entre homens e mulheres, de acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), de 2019(6).

Dados do Vigitel mostram ainda que 7,4% da população adulta apresenta diabetes e 24,5%, hipertensão – doenças que podem estar relacionadas à obesidade. A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), de 2013, indica que dentre os adultos com diabetes, 75,2% têm excesso de peso e, entre os adultos com hipertensão, 74,4% têm excesso de peso(6). Por isso, é importante ter hábitos saudáveis de alimentação e atividade física para manter o peso adequado e doenças que podem ser prevenidas.

A Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) realizada no período entre 2017-2018, revelou que no consumo alimentar da população brasileira ainda predominam os alimentos de alto valor energético, como os açúcares e derivados, e os panificados, em detrimento do consumo de frutas, legumes e verduras, e das leguminosas(7). Evidenciando que a ingestão de fibras permanece baixa, assim como de vitaminas, minerais, antioxidantes, compostos fenólicos, dentre outros nutrientes presentes neste grupo de alimentos.

O padrão de ingestão alimentar da população identificado na POF, caracterizado pelo consumo excessivo de calorias e à oferta desequilibrada de nutrientes na alimentação faz com que evoluam os casos de DCNT(8,9). Inicialmente apresentados como doenças de pessoas com idade mais avançada, muitos desses problemas atingem agora adultos jovens e mesmo adolescentes e crianças(10,11).

A identificação e o isolamento de nutrientes presentes nos alimentos assim como o efeito de nutrientes individuais sobre a incidência de determinadas doenças é de fundamental importância para a formulação de políticas e ações destinadas a prevenir carências nutricionais específicas e certas doenças, como a hipertensão arterial, por exemplo(8,9,12).

É fundamental ressaltar que o efeito benéfico sobre a prevenção de doenças está além da ingestão de nutrientes isolados, considerando que advém do alimento em si, das combinações e preparo de nutrientes e outros compostos químicos que fazem parte da matriz do alimento(12).

Os modos de comer particulares constituem parte importante da cultura de uma sociedade e, como tal, estão fortemente relacionados com a identidade e o sentimento de pertencimento social das pessoas, com a sensação de autonomia, com o prazer propiciado pela alimentação e, conseqüentemente, com o seu estado imunológico, e bem-estar geral (12, 13).

Neste contexto, esta publicação tem o objetivo de revisar os estudos que abordam os impactos da Covid-19 na saúde dos indivíduos portadores de DCNT, e identificar nutrientes que apresentam efeito benéfico no controle da resposta imune nesses indivíduos.

Referências:

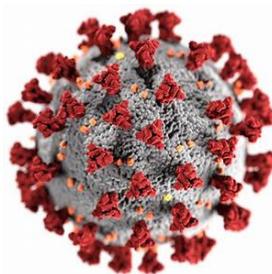
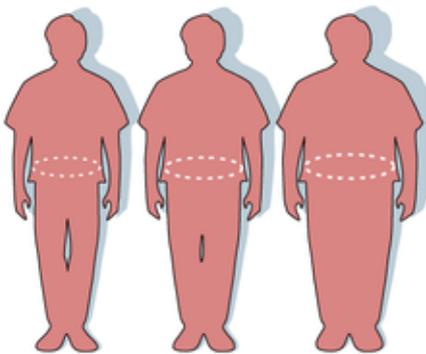
- [1]- MELO, S. P. S. C. et al. Doenças crônicas não transmissíveis e fatores associados em adultos numa área urbana de pobreza do nordeste brasileiro. *Ciência e Saúde Coletiva*, vol. 24, n. 8, p. 3159-3168, 2019. Doi:<https://doi.org/10.1590/1413-81232018248.30742017>
- [2]- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. Brasília: Ministério da Saúde, 28 p, 2013.
- [3]- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-202. Brasília: Ministério da Saúde, 160 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde), 2011.
- [4]- BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013, 181 p., 2014.
- [5]- CUSTÓDIO, A G C. Dieta Mediterrânea e Processo Inflamatório: uma revisão da literatura. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição, da Universidade de Brasília como pré-requisito para obtenção do título de Nutricionista. Brasília, 2016. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/13894/1/2016_AmandaGuimaraesCastroCustodio.pdf. Acesso 09 julho 2020.
- [6]- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL - vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 137. : il.
- [7]- BRASIL. Instituto Brasileiro De Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: primeiros resultados. 60 p. Rio de Janeiro: 2019.
- [8]- RAO, A.V.; RAO, L.G. Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, vol. 55, n. 3, p. 207–216, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.01.012>.

- [9]- MALINOWSKI, J. M.; GEHRET, M. M. Phytosterols for dyslipidemia. *American journal of health-system pharmacy*, vol. 67, n. 14, p. 1165–1173, 2010. Doi: <https://doi.org/10.2146/ajhp090427>.
- [10]- FRAPORTI, M. I.; ADAMI, F. S.; ROSOLEN, M. D. Fatores de risco cardiovascular em crianças. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol. 36, n. 10, p. 699-70, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.12.013>.
- [11]- FERREIRA, J. S; AYDOS, R. D. Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos. *Ciência & Saúde Coletiva*, vol. 15, n. 1, p. 97-104, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000100015>.
- [12]- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 p. : il.
- [13]- LEÃO, M. O direito humano à alimentação adequada e o sistema nacional de segurança alimentar e nutricional. Brasília: ABRANDH, 2013. 263 p. : il. Disponível em: http://www.mds.gov.br/webarquivos/publicacao/seguranca_alimentar/DHAA_SAN.pdf. Acesso 09 julho 2020.

Capítulo 2

Como os estudos relacionam DCDs e COVID-19?

Desde o início da pandemia do COVID-19, em 2019, diversos estudos em vários países têm sido desenvolvidos, a fim de entender como este vírus atua no corpo humano, bem como pode ser prevenido ou tratado.



Fonte: https://pt.wikipedia.org/wiki/Doen%C3%A7a_de_Parkinson

O quadro abaixo compila alguns estudos que relacionaram o COVID-19 com as Doenças Crônico-Degenerativas.

AUTOR/ANO	DCDNT ASSOCIADA AO COVID-19	DESFECHO
Álvarez et al. (2020)	Câncer	A mortalidade por COVID-19 em indivíduos com câncer quadriplicou em comparação a população geral.
Assaad et al. (2020)	Câncer	A taxa de mortalidade de 30 dias de pacientes com câncer com ou sem infecção por SARS-COV-2 é baixa, mas a maioria das mortes ocorre em pacientes negativos para RT-PCR.
Bansal (2020)	Doença Cardiovascular	Diversos pacientes com COVID-19 apresentam DCV preexistente ou desenvolvem disfunção cardíaca de início recente durante o curso da doença.
Belančić et al. (2020)	Obesidade	Aumento da sensibilidade a infecções devido à inflamação crônica de baixo grau relacionada à obesidade, maior expressão da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA) e componentes associados às vias, bem como diminuição da biodisponibilidade da vitamina D, uma vez que todas facilitam a entrada do vírus nas células hospedeiras, bem como sua replicação, além de impedir respostas imunológicas adequadas.
El Chaar et al.(2020)	Obesidade	A obesidade mais prevalente na população negra e hispânica está associada a maior taxa de mortalidade por COVID-19.
Isaia et al. (2020)	Alzheimer	Pacientes idosos com demência e COVID-19 podem apresentar sintomas leves e atípicos como diarreia e sonolência.
Juanjuan et al. (2020)	Câncer	Altas taxas de ansiedade, depressão, angústia e insônia foram observadas em pacientes com câncer de mama durante o surto de COVID-19. Atenção especial deve ser dada ao estado psicológico das pacientes com câncer de mama, especialmente aquelas com condições gerais precárias, interrupção do tratamento, subtipos moleculares agressivos e câncer de mama metastático.

Kabarriti et al. (2020)	Câncer	Pacientes com COVID-19 que possuem histórico de radioterapia têm um prognóstico ruim e o risco de mortalidade parece estar associado à extensão da irradiação pulmonar.
Kuderer et al. (2020)	Câncer	Entre os pacientes com câncer e COVID-19, a mortalidade por todas as causas em 30 dias foi alta e associada a fatores de risco gerais e fatores de risco exclusivos para pacientes com câncer.
Lala et al. (2020)	Doença cardiovascular (DCV)	A lesão miocárdica é prevalente entre os pacientes hospitalizados com COVID-19. Indivíduos com DCV são mais propensos a sofrer lesão miocárdica do que indivíduos sem DCV. A elevação de troponina em pacientes hospitalizados com COVID-19 está associada a maior risco de mortalidade.
Li et al. (2020)	Doença Cardiovascular (DCV)	Os pacientes com COVID-19 e DCV apresentaram: (1) alterações patológicas mais graves nos pulmões, (2) enzimas relacionadas a lesões elevadas, incluindo α -hidroxibutirato desidrogenase (HDBH), desidrogenase láctica (LDH), γ -glutamilttransferase (GGT), creatina quinase (CK) e alanina aminotransferase (ALT), (3) aumentaram significativamente marcadores não controlados relacionados à inflamação, como proteína C reativa (PCR), interleucina (IL) -6, ferritina sérica, taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e soro amilóide A (SAA).
Moriconi et al. (2020)	Obesidade	Indivíduos com obesidade afetada pelo COVID-19 possuem marcadores inflamatórios mais altos do que indivíduos sem obesidade e com isso requerem hospitalização mais prolongada, tratamento com oxigênio mais intensivo e mais prolongada, e podem ter maior disseminação de SARS-COV-2.
Rogado et al. (2020)	Câncer	Pacientes com Câncer de pulmão possuem taxa de mortalidade mais elevada do que a população geral, logo pacientes idosos com câncer de pulmão são mais propensos a ter complicações relacionadas ao COVID-19.

Roncon et al. (2020)	Diabetes Mellitus	Pacientes diabéticos com COVID-19 têm maior risco de serem admitidos na UTI e mostram maior risco de mortalidade durante a doença.
Safavi et al.(2020)	Esclerose Múltipla (EM)	Pacientes com EM e COVI-19 apresentaram sintomas de leve a moderado e todos tiveram recuperação completa.
Simonnet et al. (2020)	Obesidade	A proporção de pacientes com COVID-19 que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI) aumentou de acordo com a classificação do IMC e foi maior nos pacientes com IMC > 35 kg / m ² (85,7%), o que está associado a uma elevada taxa de mortalidade na população obesa infectada com COVID-19.
Yang et al. (2020)	Câncer	Pacientes com câncer e COVID-19 que foram admitidos no hospital tiveram uma alta taxa de letalidade. O estudo encontrou que o recebimento de quimioterapia está associado ao desenvolvimento graves no COVID-19 (exigindo admissão na unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e morte).
Zhang L. et al. (2020)	Câncer	Pacientes com câncer e infectados por COVID-19 apresentaram: febre, tosse seca, dispneia e anemia. Recomenda-se que pacientes com câncer que recebem tratamentos antitumorais façam uma triagem vigorosa para a infecção por COVID-19 e evitem tratamentos que causam imunossupressão ou reduzam suas dosagens em caso de coinfeção por COVID-19.
Zhang Y. et al. (2020)	Diabetes Mellitus (DM)	Pacientes com COVID-19 e DM apresentaram maior probabilidade de desenvolver doenças graves ou críticas com mais complicações e apresentaram maiores taxas de incidência de antibioticoterapia, ventilação mecânica não invasiva, invasiva e morte.
Zhu et al. (2020)	Diabetes Mellitus (DM)	A DM é fator de risco para a progressão do COVID-19 e seus desfechos. A glicose sanguínea quando controlada, está associada à redução significativa tanto dos resultados adversos quanto da morte.

Referências:

- [1] ÁLVAREZ, M. A. L. et al. Mortalidad por covid-19 en pacientes con cáncer en un hospital de Madrid durante las primeras 3 semanas de epidemia. (2020). Mortalidad por Covid-19 en pacientes con cáncer en un hospital de Madrid durante las primeras 3 semanas de epidemia. *Medicina Clinica*, Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.005>.
- [2] ASSAAD, S. et al. High mortality rate in cancer patients with symptoms of COVID-19 with or without detectable SARS-COV-2 on RT-PCR. *European Journal of Cancer* [Epub ahead of print]. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.028>.
- [3] BANSAL, M. Doença cardiovascular e COVID-19. *Diabetes e síndrome metabólica*, vol. 14, n. 3, p. 247-250, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>.
- [4] BELANČIĆ, A.; KRESOVIĆ, A.; RAČKI, V. Potential pathophysiological mechanisms leading to increased COVID-19 susceptibility and severity in obesity. *Obesity medicine*, vol. 19, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100259>.
- [5] EL CHAAR, M.; KING, K.; GALVEZ, A. Are black and Hispanic persons disproportionately affected by COVID-19 because of higher obesity rates? *Surgery for Obesity and Related Diseases*, Advance online publication, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.04.038>.
- [6] ISAIA, G. et al. Atypical Presentation of Covid-19 in an Older Adult With Severe Alzheimer Disease. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, vol. 28, n. 7, p. 790–791. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.018>.
- [7] JUANJUAN, L; SANTA-MARIA, C. A; HONGFANG, F; LINGCHENG, W. et al. Patient reported outcomes of breast cancer patients during the COVID-19 outbreak in the epicenter of China: A cross sectional survey study. *Clinical Breast Cancer*, vol. 20, p. 30147-6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.06.003>.
- [8] KABARRITI, R. et al. Extent of prior lung irradiation and mortality in COVID-19 patients with a cancer history. *Advances in Radiation Oncology*, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.04.028>.
- [9] KUDERER, N. M. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*, vol. 395, n.10241, p. 1907-1918, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).

Referências:

- [10] LALA, A. et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>.
- [11] LI, M. et al. Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 30, p. 1061-1067, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.013>.
- [12] MORICONI, D.; MASI, S.; REBELOS, E. et al. Obesity prolongs the hospital stay in patients affected by COVID-19, and may impact on SARS-COV-2 shedding. *Obesity Research & Clinical Practice*, vol. 14, p. 205-209, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.05.009>.
- [13] ROGADO, J. et al. Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? *Lung cancer*, vol. 146, pag. 19-22, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.034>.
- [14] RONCON, L.; et al. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *Journal of Clinical Virology*, vol. 127, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104354>.
- [15] SAFAVI, F.; NOURBAKHS, B.; AZIMI, A. R. B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 43 (2020) 102195. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102195>.
- [16] SIMONNET, A. et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*, vol. 28, n. 7, p. 1195-1199, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/oby.22831>.
- [17] ZHANG, L. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Annals of Oncology*, vol. 31, n. 7, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>.
- [18] ZHANG, Y. et al. Association of diabetes mellitus with disease severity and prognosis in COVID-19: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 165, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108227>.
- [19] ZHU, L. et al. Associação de controle e resultados de glicose no sangue em pacientes com COVID-19 e diabetes tipo 2 pré-existente. *Cell metabolism*, vol. 31, n. 6, p. 1068-1077. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>.

Capítulo 3

Nutrientes, fatores da dieta e DCDNT

A inflamação relacionada aos maus hábitos alimentares alcançou proporções alarmantes, especialmente no que diz respeito às inúmeras doenças cardio-metabólicas relacionadas à inflamação crônica de baixo grau, como sobrepeso/obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e doenças autoimunes e cardiovasculares (1,2). Supõe-se que o dano oxidativo represente um dos principais fatores que levam às DCDNT, como aterosclerose e câncer. Vários estudos sugeriram a correlação direta entre o consumo dietético de frutas e vegetais e as quantidades de vitaminas antioxidantes no plasma e o risco de morte por câncer ou doenças cardíacas coronárias (3).

Uma estratégia eficaz para reduzir o risco de desenvolver doenças crônicas é controlar as atividades de mediadores inflamatórios por meio de fatores de risco modificáveis, como dieta, exercício e escolhas saudáveis de estilo de vida (4,5).

A literatura vem apresentando nutrientes e fatores da dieta que apresentam propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras(6,7,8,9). Crescentes evidências destacam que modificações na dieta e fatores nutricionais podem afetar fortemente a inflamação crônica de baixo grau e o risco e sintomas de infecção viral (10).

Várias vitaminas e oligoelementos essenciais contribuem para funcionamento normal do sistema imunológico através de suas propriedades antioxidantes como, por exemplo, as vitaminas C, E, polifenóis e carotenoides que contribuem para aumento no número de subconjuntos de células T, melhorando a resposta linfocitária ao mitogênio, aumentando também a produção de interleucina-2 e atividade das células natural killers (NK) , produzindo melhor resposta à vacina contra o vírus da influenza em comparação com o placebo(11).

Além disso, a suplementação destes demonstrou impacto positivo no aumento da imunidade em infecções virais. A suplementação de vitamina A e D aumentou a imunidade humoral de pacientes pediátricos após a vacinação contra influenza. A suplementação em altas doses de zinco mostrou melhora imune em pacientes com Torque Teno Vírus (TTV). Da mesma forma, a suplementação de selênio mostrou uma resposta positiva após vacinação contra influenza. Além dos micronutrientes, ervas e probióticos também demonstraram eficácia no tratamento e prevenção de infecções virais.

Vários Nutracêuticos e probióticos também demonstraram um papel de suporte no aprimoramento das respostas imunes (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). Ademais, aos componentes alimentares bioativos tem sido atribuídos efeitos anti-hipertensivos, antitrombóticos, hipocolesterolêmicos, hipotrigliceridêmicos e anti-obesidade (19,20). Também é possível uma associação à redução no risco de DCV com as fibras, potássio e folato contidos em muitos nutrientes e fitoquímicos em frutas e vegetais (21,22). Os polifenóis também apresentam ações anti-inflamatórias, anti-proliferativas, antidiabéticas(23,24).

Neste tópico vamos abordar alguns nutrientes que, possam representar efeito benéfico no controle da resposta imune em portadores de DCDNT, através de ação direta ou indireta no processo inflamatório exacerbado observado em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2.



Vitamina A

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel, essencial para manutenção da visão, promoção do crescimento e o desenvolvimento e protege a integridade do epitélio (25) desempenhando um papel na sua queratinização, estratificação, diferenciação e maturação funcional(26), constituindo uma linha de frente de defesa contra patógenos. Com importante papel na formação de camadas saudáveis de muco, como as do trato respiratório e do intestino, necessárias para a secreção de mucina e para melhorar as funções imunes não específicas do antígeno(27,28). Esta vitamina e suas formas ativas: retina, retinol e ácido retinóico atuam como um ligante, ativando o receptor nuclear de ácido retinóico (RAR) e metabólitos desconhecidos pode ativar o receptor X retinóide (RXR) (29). Portanto, os ácidos retinóicos (all-trans e 9-cis) desempenham papéis cruciais na regulação da diferenciação, maturação e função do sistema imunológico inato e das células, por exemplo, macrófagos³⁰ e neutrófilos(31). O ácido retinóico promove uma resposta imediata à invasão de patógenos por fagocitose e ativação de células T natural killer (NK), que relacionam funções imunorregulatórias por atividade citotóxica (32,33).

A suplementação de vitamina A em bebês mostrou potencial para melhorar a resposta de anticorpos após algumas vacinas, incluindo vacinação contra sarampo e anti-(34). Além disso, também foi observada uma resposta imune aprimorada à vacinação contra o vírus influenza após suplementação em crianças (2 a 8 anos) com deficiências de vitamina A e D (35).

Tradicionalmente, a deficiência de vitamina A tem sido associada ao aumento do risco de infecção (36,37). Portanto, o baixo nível da vitamina A (medido tipicamente como retinol sérico) se correlaciona com a função prejudicada de neutrófilos, macrófagos e células T e B (38). Um papel crítico na etiologia da influenza, juntamente com a vitamina D, também foi proposto (39).

Além disso, indivíduos com deficiência de vitamina A exibem alterações histopatológicas no parênquima pulmonar, resultando em aumento do risco de disfunção pulmonar e doença respiratória (40). Entretanto, não houve associação entre β -caroteno plasmático, retinol (assim como α -tocoferol e zinco) e resposta à influência de uma vacina em idosos, sugerindo que a resposta imune não foi significativamente influenciada pelas diferenças destes micronutrientes nesta população (41). Isso pode ocorrer porque a deficiência de vitamina A nos países ocidentais é bastante incomum.

É importante notar que a suplementação de vitamina A não afetou o risco de doenças respiratórias inferiores (DRR) e sintomas em uma revisão sistemática em crianças (42), sugerindo que, geralmente a suplementação de vitamina A não deve ser recomendada para prevenção de DRC. Resultados semelhantes foram encontrados em uma metanálise anterior, em que o risco de infecção por doenças respiratórias agudas nos países em desenvolvimento não foi significativamente maior no grupo suplementado (43).

Em geral, estudos que investigam a eficácia da suplementação de vitamina A na melhoria da resposta imune à vacinas produziram resultados conflitantes (44). No entanto, a deficiência de vitamina A pode causar disfunção das células epiteliais das vias aéreas, hiperqueratose e abscisão das células epiteliais, reduzir a função imunológica e aumentar a infecção pulmonar (45). Isso é particularmente relevante, considerando os efeitos que o COVID-19 tem na função pulmonar(46). Em uma revisão recente, foi destacado que as perdas de vitamina A ocorrem nas infecções por diminuição da absorção de vitamina A ou devido às perdas urinárias provavelmente resultantes de injúria de túbulo proximal o que afeta a reabsorção da proteína ligante de retinol(47). Além disso, recente estudo sugere que a suplementação de vitamina A pode ser eficaz para prevenção de infecções virais(48).

Outros autores demonstraram que a deficiência de vitamina A está associada com a severa pneumonia por Mycoplasma em crianças (49).

Vitamina E

A vitamina E é lipossolúvel e se apresenta principalmente como tocoferóis e tocotrienóis. Os tocoferóis estão presentes em grandes quantidades nos óleos de nozes e vegetais, enquanto os tocotrienóis são encontrados predominantemente em algumas sementes e grãos. Embora deficiências em vitamina E sejam incomuns em humanos, deficiências secundárias podem ocorrer, por exemplo, após um distúrbio de absorção intestinal. É importante notar que, para replicar seus efeitos antioxidantes, a vitamina E trabalha sinergicamente com a vitamina C, pela qual seu radical tocoferoxil é reduzido pela vitamina C (50, 51). Trata-se de um potente antioxidante com a capacidade de modular as funções imunológicas do hospedeiro por regular a maturação e as funções das células dendríticas(52), que são importantes para entrelaçar sistemas imunológicos inatos e adaptativos orquestrando a resposta imune (53, 54). Além de aumentar a atividade das células NK, modulando os níveis de NO(55). A administração de vitamina E impõe respostas humorais (células B), bem como respostas de anticorpos, tanto em animais quanto em seres humanos(56). Foi demonstrado que a vitamina E melhora a formação de sinapse imune de células Tingênuas e inicia sinais de ativação de células T (50,57). O papel da vitamina E na prevenção de infecções como a gripe foi discutido (58, 59), mas faltam estudos bem controlados em humanos. Em um estudo com camundongos, a administração de vitamina E (por até 7 dias) foi superior na redução do estresse oxidativo elevado resultante da infecção por influenza (60) em comparação à vitamina C, mas a combinação de ambos foi melhor na redução da peroxidação lipídica. Após a infecção por influenza em camundongos, a suplementação de vitamina E diminuiu a patologia e a mortalidade relacionadas ao pulmão através da melhoria da resposta das citocinas do tipo T-helper 1, que produz respostas pró-inflamatórias contra parasitas intracelulares (61).

No entanto, poucos estudos demonstraram que a suplementação de vitamina E possa causar efeitos nocivos na incidência de doenças infecciosas. Um estudo entre fumantes adultos de 50 a 69 anos mostrou que a suplementação de vitamina E aumenta o risco de pneumonia(62). Da mesma forma, a suplementação de vitamina E não teve efeito estatisticamente significativo nas infecções do trato respiratório inferior em idosos residentes em casas de repouso(63). Por outro lado, outro estudo realizado entre 2216 fumantes que receberam vitamina E por 5 a 8 anos, foi demonstrado que a suplementação de vitamina E reduziu a incidência de pneumonia em 69% dos homens idosos(64). Os efeitos positivos da vitamina E também foram observados no tratamento da hepatite B crônica, onde uma normalização significativamente maior das enzimas hepáticas e negatização do HBV-DNA foram observadas no grupo da vitamina E(65).

Resultados semelhantes foram observados em uma população pediátrica, onde o tratamento com vitamina E resultou em um maior soro conversão anti-HBe e resposta virológica(66).

Muitas das propriedades da vitamina E estão associadas ao seu potencial efeito antioxidante, mas também a sua propriedade membranofílica tornando-a um estabilizador ao formar complexos com lisofosfolipídios e ácidos graxos livres, interferindo no estado físico destas membranas. Desta forma ela é capaz de regular uma série de parâmetros, alguns dos quais de grande importância em situações que cursam com aumento de agregação plaquetária e trombose e outras alterações(67,68) Tal evidência é de grande importância quando estas alterações reológicas são observadas em pacientes com COVID-19(69).

Vitamina C

A vitamina C é um antioxidante clássico que elimina diretamente os radicais livres na camada aquosa enquanto se oxida em ácido desidroascórbico(70).

Atua como um cofator antioxidante e enzimático essencial para muitas reações fisiológicas no corpo, como produção de hormônios e síntese de colágeno e potencialização imunológica(71), por aprimorar a diferenciação e proliferação de células B e T, e é benéfico na prevenção e tratamento de infecções respiratórias e sistêmicas(72,73). Paralelamente, a vitamina C também pode estimular a apoptose de neutrófilos, protegendo o tecido do hospedeiro de fortes danos(74) e auxilia ainda na remoção de macrófagos(75) e maturação de células NK imaturas, bem como efeitos proliferativos e de diferenciação de células NK maduras(76). Estudos in vivo em camundongos mostraram que é um fator essencial para as respostas imunes antivirais contra o vírus influenza A (H3N2) através do aumento da produção de interferon- α/β , especialmente nos estágios iniciais da infecção(71). Vários estudos in vitro e pré-clínicos destacaram os efeitos de aumento da barreira da vitamina C, especialmente em relação à síntese lipídica, por influenciar a sinalização e as vias biossintéticas(77,78). Além disso, o ácido ascórbico pode alterar a expressão gênica nos fibroblastos dérmicos, aumentando sua proliferação e migração que desempenham papéis primordiais no remodelamento tecidual, importantes na cicatrização de feridas, por exemplo(79, 80). Foi demonstrado que a vitamina C estimula a migração de neutrófilos para o local da infecção, estimulando a fagocitose e a geração de ERO(80,81). Além disso, um aumento na ingestão de ácido ascórbico na dieta tem sido relacionado a concentrações mais baixas de proteína C reativa e ativador de plasminogênio tecidual(70).

A deficiência de vitamina C tem sido associada ao resfriado comum e também pneumonia, e efeitos positivos foram encontrados em alguns ensaios de intervenção, como o encurtamento da duração de resfriados(82). Em um estudo com camundongos expostos ao estresse por restrição e pneumonia induzida por vírus (H1N1)(83), a administração de vitamina C demonstrou reduzir a sinalização antiviral mitocondrial (MAVS) e o fator regulador de interferon 3 (IRF3) e aumentar a expressão de NF-κB, enquanto reduz as enzimas hidroxiladoras de esteroides. Alguns estudos controlados encontraram benefícios significativos para suplementar a vitamina C em indivíduos com pneumonia. Por exemplo, em um estudo controlado duplo-cego com participantes idosos e suplementação de ácido ascórbico por quatro semanas obteve melhora na condição respiratória(84). Em uma recente metanálise de nove ensaios clínicos randomizados, doses extras de vitamina C contra infecções por vírus do resfriado comum reduziram a duração da infecção, o tempo de confinamento em ambiente fechado e os sintomas aliviados(85). Em outra metanálise de oito ensaios clínicos randomizados em 3135 crianças, a suplementação de vitamina C diária não impediu a infecção por doenças do trato respiratório superior, mas reduziu a duração da infecção em 1,6 dias(86). Por outro lado, uma revisão sistemática e uma meta-análise sobre o papel da vitamina C na prevenção e tratamento do resfriado comum, não encontraram nenhuma evidência conclusiva para indicar que há benefício em usar a profilaxia de mega dose de vitamina C para reduzir a incidência de resfriado comum, que geralmente é causado por infecções virais (87). No entanto, altas doses de vitamina C diminuem o tempo de uso de medicamentos intensificadores e ventilador, é eficaz para a SDRA e reduz significativamente a mortalidade(88). A vitamina C potencialmente protege contra infecções causadas por CoVs devido a seus benefícios na função imune(89).

Altas doses de Vit C foram recomendadas para prevenção de infecções por SARS-CoV-2 pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças e pela Sociedade Chinesa de Nutrição(90). O uso de mega doses parece ser bem aceito e conforme referencias teórico, especialmente para portadores de DCDNT neurológicas com déficit de vitamina C, visto que o cérebro tem uma das maiores concentrações de ácido ascórbico (ASC) no corpo, atingindo níveis 100 vezes maiores do que o encontrado no plasma(91). Além disso, o cérebro é capaz de manter um alto nível de ASC em relação a outros tecidos durante os estados de deficiência (92) , devido ao transportador específico de ASC (co-transportador de vitamina C dependente de sódio 2 / svct2) encontrado no plexo coróide e em neurônios(93,94). Além do seu papel central na redução do risco de dano neuronal devido ao excesso de dopamina e glutamato, observado nesses pacientes(95).

No entanto, cabe ao profissional nutricionista atender a DRI acrescentando fontes seguras de ácido ascórbico, como frutas cítricas, fígado, brócolis.

Vitamina D

Outra vitamina lipossolúvel, que desempenha um papel vital na modulação da resposta imune inata e adaptativa(96). É um pró-hormônio produzido na pele durante a exposição à luz solar com, geralmente, quantidades menores obtidas de alimentos. Além disso, a vitamina D, por meio de seus metabólitos ativos, regula mais de 200 genes, incluindo os responsáveis pela proliferação, diferenciação e apoptose celular(97). A descoberta da expressão de receptores nucleares de vitamina D e suas enzimas metabólicas em células imunes fornece uma justificativa científica para o papel potencial da vitamina D na manutenção da homeostase imune e na prevenção do desenvolvimento de processos autoimunes(98). A forma ativa da vitamina D, calcitriol (1,25dihidroxitamina D), formada após as hidroxilações nos rins e no fígado, é mais conhecida por seu papel regulador na homeostase do cálcio e, portanto, na saúde óssea, mas também demonstrou regular o sistema imunológico(99).

De fato, o funcionamento das células T está intimamente relacionado à vitamina D(100). Estudos apontaram que durante os meses de inverno associada a baixa exposição a luz do dia, a radiação ultravioleta B (UVB) solar é insuficiente para suportar a síntese apreciável de vitamina D(101). Além do mais, para maioria das pessoas, a ingestão alimentar não fornece totalmente as necessidades de vitamina D do organismo e, portanto, o status da vitamina D diminui durante o inverno(102).

Além do mais, a prevalência relativamente alta de deficiência de vitamina D, avaliada pelo nível de 25-hidroxitamina D (25OHD) circulante(103), tem sido relatada nas últimas décadas em uma ampla gama de grupos populacionais em todo o mundo(104), e no atual cenário de isolamento social os indivíduos mais velhos correm um risco particularmente alto de deficiência de vitamina D(105).

Dados epidemiológicos associaram a deficiência de vitamina D ao aumento da suscetibilidade a infecções respiratórias virais agudas(106). Revisões recentes avaliando possíveis mecanismos sugerem que a vitamina D desempenha um importante papel modulador das respostas imunes inatas a infecções virais respiratórias, como Influenza A e B, para influenza 1 e 2 e vírus sincicial respiratório (RSV)(97). A terapia com vitamina D, em uma meta-análise, melhorou as condições em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), embora isso não tenha sido causado apenas por infecção [232], semelhante à outra meta-análise(107).

Durante a invasão do vírus SARS-CoV ao hospedeiro, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), é regulada negativamente nas células epiteliais alveolares e assim fica reduzida a via de conversão à ANGIO 1-7. A ANGIO II quando se acopla ao receptor AT1 ela promove mecanismo inflamatório, vasoconstrição, formação de trombos(108). A Vitamina D regula o sistema Renina–Angiotensina(109) e favorece o equilíbrio ECA/ECA2 e ativa a via Angiotensina(1-7) que atua no receptor MAS e tem ação sistêmica protetora, induzindo vasodilatação, reduz a proliferação de fibroblastos, e é antitrombótica(108).

Além disso, um estudo correlacionou os mecanismos que incluem a indução ou transcrição de catelicidinas e defensinas que podem reduzir as taxas de replicação viral e as concentrações de citocinas pró-inflamatórias responsáveis pela produção de inflamação e lesionar o revestimento dos pulmões, levando à pneumonia, além da capacidade da vitamina D de aumentar as concentrações de citocinas anti-inflamatórias(110).

Assim, além dos dados supracitados, outras evidências apoiam o papel da vitamina D na redução do risco de COVID-19, incluindo que o surto ocorreu no inverno, época em que as concentrações de 25 (OH) D são baixas; que o número de casos no hemisfério sul perto do final do verão é baixo; descobriu-se que a deficiência de vitamina D contribui para a síndrome do desconforto respiratório agudo; e nesse caso, as taxas de mortalidade aumentam com a idade (> 70 anos) e com comorbidade crônica da doença, ambas associadas a uma menor concentração de 25 (OH) D(110).

De fato, o status adequado de vitamina D reduz o risco de desenvolver várias doenças crônicas, como câncer, doença cardiovascular, diabetes mellitus(111). Além disso, a vitamina D protege o trato respiratório, preservando as junções estreitas, matando os vírus envolvidos pela indução de catelicidinas e defensinas e diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias pelo sistema imunológico inato, reduzindo assim o risco de uma tempestade de citocinas que leva à pneumonia. Como o tempo gasto ao ar livre e, conseqüentemente, a exposição ao sol é limitada, é recomendável obter mais vitamina D da dieta. Os alimentos fontes de vitamina D incluem peixe, fígado, gema de ovo e alimentos (por exemplo, leite, iogurte) com adição de vitamina D(112).

Vitaminas B

As vitaminas do complexo B estão envolvidas em muitos processos enzimáticos relacionados à energia. A riboflavina (vitamina B2), por ser um fotossensibilizador, foi empregada juntamente com a radiação ultravioleta para reduzir a carga viral de lotes de sangue para transfusão e, como tal, afetou efetivamente o título do coronavírus relacionado à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) no plasma humano abaixo do limite de detecção(113). O mesmo foi observado com o SARS-CoV(114). Em preparações de cultura de células que sofreram indução inflamatória, a riboflavina foi capaz de reduzir a expressão de citocinas pró- inflamatórias (115).

Além disso, em estudos prévios de nosso laboratório, foi demonstrado que a suplementação de riboflavina é capaz de reduzir marcadores de estresse oxidativo e de processo inflamatório(116). Ensaio mais recentes, também demonstram que a suplementação desta vitamina à roedores ,aos quais foi induzida inflamação,resultou em significativa redução da expressão e da liberação da proteína HMGB1, que é altamente inflamatória,liberada na fase I da inflamação(117).

Esses achados ganham especial importância frente à exacerbação do processo inflamatório observado nos pacientes com COVID-19 concomitante a relatos de liberação maciça da HMGB1(118).

Em relação à vitamina B3 empregada no tratamento de lesões pulmonares em camundongos, foi observada significativa redução da inflamação, diminuiu significativamente a inflamação e reduziu a infiltração de neutrófilos, embora a hipoxemia tenha surpreendentemente aumentado(119).

Por outro lado, considerando o efeito protetor da Vitamina B3 (Niacina ou Nicotinamida) prevenindo à injúria do tecido pulmonar, os autores vem recomendando sua administração para pacientes com COVID-19, tão logo surjam as primeiras imagens na tomografia computadorizada(120,121). Em relação à Vitamina B6, níveis plasmáticos baixos de piridoxal fosfato (PLP), a forma de coenzima ativa da vitamina B6, foram significativamente associados ao comprometimento da imunidade humoral e mediada por células(122,123). Em pacientes críticos, a suplementação de vitamina B6 aumentou as concentrações plasmáticas de PLP associadas ao aumento das células linfocitárias totais, incluindo as células T auxiliares e supressoras de T(124).

Na realidade, a relação inversa entre a ingestão de vitamina B6 e o status de inflamação já foi bem revista anteriormente(125). No caso do folato (vitamina B9), houve respostas à suplementação em altas doses de ácido fólico na expressão alterada de mRNA nas citocinas, juntamente com um número reduzido de citotoxicidade das células NK em participantes saudáveis(126). Ademais a deficiência de ácido fólico (folato) pode ser um fator de risco para a patogênese de uma variedade de doenças degenerativas crônicas desencadeadas por estresse oxidativo, incluindo diabetes, pois a pode desencadear os eventos apoptóticos em células β ilhotas RINm5F das ilhotas pancreáticas produtoras de insulina. A condição de deficiência de ácido fólico poderia impedir severamente a biossíntese e a secreção de insulina, sendo assim a DF é um fator de risco legítimo para a patogênese do diabetes(127).

Estudos individuais também mostraram que a cobalamina (vitamina B12) pode atuar como um imunomodulador. Pacientes com deficiência de vitamina B12 mostraram níveis diminuídos de células CD8 +, uma taxa CD4 / CD8 anormalmente alta e atividade moderada de células NK(128). A administração de metilcobalamina nesses pacientes melhorou a proporção de CD4 / CD8 e suprimiu a atividade das células NK e os aumentos das células CD3- / CD16 +(128). Em linhas gerais, as vitaminas do complexo B demonstraram ser eficazes na redução da inflamação causada pela infecção por outros vírus. Em particular, em pacientes com HIV, a alta ingestão de vitamina B3, vitamina B6 e vitamina B12 na forma de niacina, piridoxina e cobalamina, respectivamente, tem sido significativamente associada a níveis mais baixos de inflamação, como diminuição da PCR(129). Períodos prolongados (6 meses) com doses altas (excedendo as recomendações diárias de consumo para adultos) de multivitaminas do grupo B foram realizadas em um estudo clínico randomizado com 32 adultos saudáveis e resultou em níveis melhorados de homocisteína plasmática, como um marcador do estresse oxidativo(130). A homocisteína está associada ao estresse oxidativo, causa lesão e disfunção endotelial e é conhecida por aumentar durante as deficiências de vitaminas do complexo B, principalmente folato e vitamina B12(131).

Em outro estudo clínico randomizado de longo prazo (7 anos), foi testado se uma administração diária de ácido fólico, vitamina B6 e vitamina B12 versus placebo, poderia prevenir marcadores de doença cardiovascular em mulheres (n = 300). O tratamento (combinado não alterou os principais biomarcadores de inflamação vascular(132). Provavelmente, ensaios com um número maior de participantes e desenhos epidemiológicos com maior robustez poderiam fornecer informações mais definitivas sobre o papel das vitaminas B no sistema imunológico e na infecção.

Zinco

O zinco após o ferro é o segundo oligoelemento mais abundante no organismo. Esse metal essencial está envolvido em uma variedade de processos biológicos devido à sua função como cofator, molécula de sinalização e elemento estrutural. Está envolvido na regulação do metabolismo de carboidratos e lipídios, bem como no funcionamento do sistema reprodutivo, cardiovascular e nervoso. Também é intermédio na função de mais de 2000 proteínas, o que lhe confere um papel em diversos mecanismos celulares, abrangendo incluindo divisão celular, síntese de DNA, síntese de proteínas, cicatrização de feridas, imunidade e cognição (133,134,135,136,137,138,139,140,141).

Além disso, o zinco é essencial para diferenciação de células imunes, com uma rápida taxa de diferenciação e rotatividade, e ajuda a modular a liberação de citocinas e desencadear a proliferação de células T CD8 +. O zinco também foi proposto como crucial para a ligação intracelular da tirosina quinase aos receptores de células T, necessária para o desenvolvimento e a ativação dos linfócitos T, titulado necessário para a produção de proteínas relacionadas ao sistema imunológico. Ao mesmo tempo o zinco serve como cofator para mais de 200 enzimas envolvidas na defesa antioxidante, principalmente as proteínas SOD (superóxido desmutase) e anti-inflamatórias SMAD(142,143,144).

Sob a condição de deficiência de zinco, os organismos são mais suscetíveis a bactérias produtoras de toxinas ou patógenos enterovirais que ativam as ciclasas de guanilato e adenilato, estimulando a secreção de cloreto, causando diarreia e diminuindo a absorção de nutrientes, potencializando deficiência. Além disso, a deficiência de zinco pode prejudicar a absorção de água e eletrólitos, atrasando o término de episódios de doença gastrointestinal normalmente auto limitantes.

Durante a deficiência crônica, aumenta a produção de citosinas pró-inflamatórias, influenciando o resultado de um grande número de doenças inflamatórias, metabólicas, neurodegenerativas e imunológicas. Doenças como diabetes, aterosclerose e obesidade, a função cognitiva prejudicada, bem como a degeneração macular relacionada à idade (DMRI) podem ser devidas à deficiência de zinco, agravando a inflamação crônica e desencadeando estresse oxidativo(145,146,147,148,149). Estudos têm demonstrado que o status de zinco de um indivíduo é um fator crítico que pode influenciar a imunidade contra infecções virais, com populações deficientes em zinco com maior risco de adquirir infecções(150).

Em uma revisão recente, o papel do baixo status de zinco em idosos e sua relação com pneumonia foi enfatizado. Foi relatado que a mortalidade por pneumonia é duas vezes maior em indivíduos com baixo status de zinco versus indivíduos com níveis normais de zinco(151).

Por outro lado, poucos ensaios clínicos randomizados avaliaram o efeito da suplementação de zinco na resposta imune. Um estudo de Acevedo-Murillo et al. entre 103 crianças (1 mês a 5 anos) com pneumonia mostraram uma melhora clínica estatisticamente significativa (duração da doença, frequência respiratória e saturação de oxigênio) no grupo suplementado com zinco em comparação ao placebo.

Eles também demonstraram um aumento na resposta de citocinas no padrão Th1 (IL-2 e INF- γ) apenas no grupo zinco, com as citocinas Th2 (IL-4 e IL-10) sendo elevadas ou permanecendo altas nos dois grupos. Outro ECR sobre suplementação oral de altas doses de zinco (150 mg /dia) após o transplante de células-tronco demonstrou que melhora a função tímica e a produção de novas células T na CD4 +, ajudando a prevenir a reativação do TTV.

No entanto, um estudo de Provincial et al. concluiu que, embora a suplementação prolongada de zinco (400 mg / dia) ou zinco + arginina (4 d / dia) em idosos (64 a 100 anos) restaure as concentrações plasmáticas de zinco, é ineficaz na indução ou melhoria da resposta ou número de anticorpos de linfócitos CD3, CD4 ou CD8 após a vacinação contra influenza(152,153,154).

A forte relação do zinco com a imunidade e ao comprometimento do status do zinco no envelhecimento, doenças metabólicas e doenças cardiovasculares, especula-se que os compostos de zinco possam ser utilizados como adjuvantes na terapia no tratamento com COVID-19 para aumentar a resistência antiviral. É importante notar que o zinco foi sugerido anteriormente como potencial agente de suporte imunológico e prevenção da influenza H1N1 ('gripe suína') (155,156,157,158,159,160).

A combinação dos cátions Zn^{2+} , especialmente com a ionóforo piritiona Zn, inibiram a atividade da RNA polimerase de SARS-coronavírus (RNA polimerase dependente de RNA, RdRp) diminuindo sua replicação. Esses achados importantes demonstram que o Zn^{2+} pode ser considerado o agente antiviral específico no tratamento com COVID-19. Hipoteticamente, esse efeito também pode ser observado usando outros ionóforos de zinco, como a quercetina e o galato de epigallocatequina com toxicidade substancialmente mais baixa, embora sejam necessários ensaios clínicos apoiados por estudos experimentais in vitro para apoiar essa hipótese(161,162).

Outra abordagem relacionada à Zn são os medicamentos ejetores de Zn (por exemplo, dissulfiram) podem ser considerados como potenciais agentes antivirais e componentes da estratégia de oxidação direcionada no tratamento anti-SARS-CoV-2(163,164).

Quanto ao sistema nervoso central (SNC), a manutenção da homeostase do zinco é fundamental para a saúde do cérebro, principalmente no que se refere à cognição, uma vez que, a concentração desse metal no cérebro é 10 vezes mais alta em comparação ao zinco sérico. Além disso, a homeostase alterada do zinco é considerada um fator contribuinte para a patogênese de múltiplas doenças do SNC(165,166,167,168).

Existe uma ampla gama de doenças neurológicas em que a homeostase do zinco é afetada e subsequentemente associada à patogênese do distúrbio. Estes incluem a doença de Alzheimer (DA), esclerose lateral amiotrófica (ELA), lesão cerebral traumática (TCE), depressão, esquizofrenia (SCZ) e doença de Parkinson (DP)(169).

O interesse do zinco na patogênese da DA é derivado da observação de que o zinco, acima de uma concentração de 300 μm , pode precipitar a amilóide- β ($A\beta$) para resultar em sua agregação em placas senis, uma das principais características patológicas da doença. A concentração extracelular de zinco durante a transmissão sináptica sobe para 300 μm e, como tal, é possível que a transmissão sináptica possa contribuir para a deposição de $A\beta$ na DA(170,171). Observa-se uma deficiência clínica de zinco em pacientes com DP e, embora as evidências científicas de suplementação de zinco em coortes de pacientes com DP sejam escassas, outros modelos animais de DP demonstram a eficácia da suplementação de zinco. Um modelo da doença de *Drosophila melanogaster* PD, no qual o ortólogo do gene humano Parkin foi interrompido, demonstrou ter respostas benéficas aos suplementos de zinco. Nos seres humanos, a DP de início precoce está associada a uma mutação de PARK9, uma ATPase lisossômica do tipo P do tipo 5, que demonstrou levar a uma redução do armazenamento lisossômico de zinco com um aumento no acúmulo citosólico de zinco e α -sinucleína, uma marca patológica da doença.

Além disso, em pacientes com DP, observa-se acúmulo de zinco na substância negra, núcleo caudado e áreas de putâmen lateral associados à patologia da DP(172,173,174,175,176,177). Tomados em conjunto, esses dados sugerem que a homeostase do zinco é distorcida na DP e, como tal, pode desempenhar um papel contributivo para a patogênese da doença(37). Um estudo, onde a morte celular e redução do tamanho dos neurônios induzido pela rotenona apontou a ação preventiva do tratamento com zinco, ácido linoléico e sua combinação(178).

Embora a suplementação de zinco na dieta possa ser eficaz na prevenção de certas condições relacionadas à deficiência de zinco, o excesso de zinco também pode induzir efeitos adversos devido ao seu papel em inúmeras reações bioquímicas no corpo humano(179).

Portanto, a suplementação torna-se válida para os portadores de DCDNT contaminados pelo COVID-19, após uma avaliação individualizada do status de zinco. Do mesmo modo, são necessários ajustes dietoterápicos para atender a DRI no que se refere a alimentos fontes, como frango, mariscos, ostras, carnes vermelhas, fígado, miúdos e ovos. As Nozes e leguminosas também são fontes de zinco.

Selênio

O oligoelemento essencial selênio pode ser encontrado nas formas inorgânicas, como selenitos e selenatos, presentes nos solos e acumuladas pelas plantas e posteriormente convertidas em formas orgânica, como selenocisteína (Se-Cis) e selenometionina (Se-Met) (180,181), sendo cruciais para muitas funções biológicas, incluindo o metabolismo do hormônio tireoidiano, os sistemas de defesa antioxidante do organismo, o sistema imunológico adaptativo e adquirido, ações anti-inflamatórias e a prevenção de certos tipos de câncer. As evidências acumuladas sugerem que o selênio também é importante para o funcionamento do sistema cardiovascular(182,183).

Essas propriedades benéficas do Se são atribuídas à sua capacidade de ser incorporado em várias proteínas(184). No entanto, ao contrário de outros metais que são principalmente co-fatores de enzimas, o Se torna-se integrado à cadeia polipeptídica como parte do aminoácido selenocisteína (Sec)(185). Além disso, o Se pode ser incorporado não especificamente na cadeia polipeptídica como na selenometionina, substituindo o enxofre da metionina. Finalmente, o Se pode ser ligado de forma não covalente por proteínas de ligação ao Se(186). Para a maioria das enzimas dependentes de selênio, uma ampla gama de funções biológicas já foi identificada, como a regulação da resposta inflamatória e a proliferação e diferenciação de várias células imunes(187,188,189).

Além disso, estudos anteriores demonstraram que a suplementação de selênio pode afetar e, assim, controlar a migração, adesão e fagocitose de leucócitos(186). O selênio é considerado uma pedra angular do mecanismo de defesa antioxidante do corpo(190).

Quando incorporado nas várias selenoenzimas, o selênio aumenta a capacidade antioxidante e influencia as vias de sinalização inflamatória que modulam as espécies reativas de oxigênio (ERO), inibindo a cascata de fator nuclear kappa B (NF-κB), resultando em uma produção suprimida de interleucinas e fator de necrose tumoral (TNF-α)(191).

Até o momento, foram identificadas mais de 25 selenoproteínas que desempenham diversos papéis na regulação dos processos redox celulares. Eles são expressos em uma variedade de tecidos e células e exibem inúmeras funções(192). As glutathione peroxidases (GPx) desintoxicam o peróxido de hidrogênio intracelular, protegendo a célula das lipoproteínas e / ou danos ao DNA, enquanto as tioredoxinas redutases (TrxR) regeneram a tioredoxina e, assim, equilibram o status redox da célula. Uma subfamília, incluindo SelW, SelV, SelT e SelH, forma dissulfetos mistos com proteínas do substrato e liga o DNA de maneira sensível a redox. Sugere-se que a selenoproteína T (SelT) esteja envolvida na mobilização de cálcio e no metabolismo da glicose(193,194), enquanto SelM e Sep15 funcionam como oxidoredutases no lúmen do ER (192).

Numerosos estudos epidemiológicos revelaram uma associação entre deficiências de selênio e o aumento dos riscos de desenvolver várias patologias, incluindo câncer, doenças neurodegenerativas, distúrbios cardiovasculares e doenças infecciosas (195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207), enquanto uma maior concentração de selênio ou suplementação de selênio tem mostrado efeitos antivirais(183). Nesse contexto, as suplementações dietéticas de selênio foram sugeridas como terapias adjuvantes da infecção por influenza, apoiando a resposta imune(208).

A suplementação de selênio parece atuar na expressão do gene da selenoproteína, melhorando a resposta da vacina(209). No entanto, a suplementação com selênio pode favorecer a incidência significativa de diabetes tipo 2(210). Em um estudo a suplementação de selênio levou ao aumento das suas concentrações plasmáticas e das atividades de fosfolipídios linfocitários e glutathione peroxidase citocólica, a resposta imune celular também foi aumentada (aumento de IFN- γ e outras citocinas), com pico de proliferação precoce de células T e aumento de células T auxiliares.

No entanto, as respostas imunes humorais não foram afetadas. Além disso, os indivíduos suplementados com selênio também mostraram uma depuração mais rápida do poliovírus(211). Um estudo prospectivo foi realizado em 83 pacientes com doenças respiratórias que necessitam de terapia intensiva. Os níveis de selênio no soro na admissão foram 28% menores no grupo da unidade de terapia intensiva (UTI) do que no grupo da enfermaria geral. O baixo nível de selênio sérico foi associado à diminuição do número de concentração de linfócitos e albumina, um marcador do status proteico e correlacionada com o aumento da PCR(212). Em um ECR recente, pacientes gravemente enfermos com síndrome do desconforto respiratório agudo receberam selênio na forma de selenito de sódio (1 mg por 3 dias e 1 mg / d por mais 6 dias). As concentrações de selênio foram linearmente associadas aos níveis séricos de GPx e atividade antioxidante, conforme determinado pelo poder antioxidante redutor férrico. As concentrações séricas de IL-1 β e IL-6 foram inversamente associadas aos níveis séricos de selênio. No entanto, não foram aparentes efeitos sobre a sobrevida geral, a duração da ventilação mecânica ou a permanência na UTI(213).

Com relação às DCD, estudos em humanos sugeriram o possível papel do Se na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer (DA), isoladamente ou em combinação com outros elementos(214). Algumas pesquisas mostraram uma correlação direta entre a concentração plasmática reduzida de Se e o declínio cognitivo em pacientes com DA quando comparados a indivíduos saudáveis(215). O declínio nos níveis de Se no plasma, observado no estágio inicial da DA, era independente do estado nutricional(216,217,218,219). O nível de Se também diminuiu significativamente no tecido cerebral da DA, especialmente no hipocampo e nos lobos frontal, parietal, temporal e occipital(220,221) Inversamente, o último estudo mostrou um aumento significativo nos níveis de Se no glóbulo pálido, giro temporal superior e córtex frontal de pacientes com doença de Alzheimer(222).

Além disso, foi observado, em outro estudo que o nível de Se no plasma e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DA não mudou quando comparado com o grupo controle(223). Apesar dessas inconsistências, que precisam ser mais examinadas e interpretadas, os distúrbios nas selenoproteínas, responsáveis pela defesa antioxidante na DA, foram melhor documentados(224).

Na patologia da doença de Parkinson DP, não são afetadas apenas as enzimas antioxidantes dependentes de Se; o nível e a atividade de outras enzimas relacionadas ao metabolismo da glutathiona (GSH) também são alterados. A expressão aumentada da glutathiona S-transferase (GST), que é uma enzima importante envolvida na regulação do estresse oxidativo, foi observada na substância negra (SN) e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DP(225,226). Estudos anteriores *in vitro* apontaram para o efeito neuroprotetor do Se contra várias toxinas que causam sintomas permanentes da doença de Parkinson. A suplementação com Se reduziu a geração de espécies reativas de nitrogênio (SNR) e melhorou a redução dos níveis de GPx induzidos pela metanfetamina (MA) em neurônios dopaminérgicos(227,228). Além disso, o selenito de sódio bloqueou a diminuição da DA e de seus metabólitos causados pela administração de MA ou 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP). Também foi documentado que o Se evitava a morte celular dopaminérgica no SN murino induzido pela administração de MA ou MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina)(229,230). Além disso, o selenito de sódio aumentou a atividade das enzimas antioxidantes, particularmente GPx, GR, GST e catalase, e elevou o nível de GSH e a razão GSH/ GSSG em ratos após o tratamento com 6-hidroxidopamina(231).

Além disso, a administração de selenito de sódio levou a uma melhoria na locomoção e coordenação muscular no modelo de rato da DP(232). Dados neuroquímicos, histopatológicos e comportamentais mais recentes apontaram para o potente efeito neuroprotetor de novos compostos orgânicos de Se, como o Ebselen, em vários modelos de DP.

Tanto in vitro e pesquisas in vivo sugeriram que o Ebselen reverteu os efeitos tóxicos mediados pelo tratamento com MPP + ou MPTP, prevenindo a apoptose das células dopaminérgicas, levando a melhora no desempenho motor, na atividade locomotora e no escore neurológico. Além do aumento da atividade da GPx, demonstrou-se que o Ebselen age diretamente na atividade do complexo mitocondrial I, levando a uma diminuição na geração de radicais livres e nos déficits de energia(233).

Ao contrário da deficiência de selênio, a toxicidade do selênio é menos comum e resulta da ingestão acidental / suicida ou, na maioria dos casos, de uma suplementação excessiva crônica, devido ao alto conteúdo de selênio na alimentação diária. Pacientes com selenose apresentam unhas e cabelos quebradiços, além de cheiro de alho no ar expirado(234,235). Outros sintomas de uma overdose aguda de selênio são bastante inespecíficos, como vômitos, tonturas e edema pulmonar(236). Níveis equilibrados de selênio são necessários para várias funções biológicas no corpo humano, mas níveis muito baixos ou muito altos de ingestão de selênio podem causar efeitos deletérios. A ingestão depende localmente do conteúdo de selênio do solo, no qual crescem as culturas, que representam uma parte essencial da alimentação diária(237).

Altos níveis de selênio podem ser encontrados em frutos do mar, vísceras e castanhas do Pará. Outras fontes de alimentos incluem peixes, laticínios, cereais e outros grãos(235). O selênio existe tanto na forma inorgânica quanto na orgânica, e ambas as formas químicas podem ser consumidas através da dieta(236).

A biodisponibilidade e os perfis farmacocinéticos do selênio dependem dos compostos administrados. A esse respeito, o Se-Met é um dos compostos orgânicos mais eficazes para melhorar o status do selênio, pois o Se-Met não é especificamente incorporado nas proteínas. No entanto, Se-Met é uma fonte metabólica menos eficiente do que as formas inorgânicas de selênio, uma vez que necessita de ser reduzido, por meio de Se-Cys, para seleneto de hidrogênio (H_2SE), que é considerado um precursor chave na interconversões metabólicas de selenocompostos orgânicos e inorgânicos(238).

Apesar dessa limitação, os selenocompostos orgânicos são frequentemente preferidos na terapia de curto prazo, pois são menos agudamente tóxicos. Além disso, o Se-Met não está disponível para terapia intravenosa(239).

De fato, a função biológica do selênio no cérebro, em especial suas funções antioxidantes e anti-inflamatórias das selenoproteínas, reforça a potencial possibilidade do seu uso como tratamento de doenças neurodegenerativas. Assim, um controle e otimização dos níveis, dosagem e/ou suplementação ainda são motivos de debate. Visto que, as formas inorgânicas de Se são de maior toxicidade, conseqüentemente, sua aplicação limitada na terapia, é necessário buscar mais doadores de Se, especialmente na forma orgânica, para obter uma renda terapêutica eficaz e segura.



Compostos Bioativos

Os compostos bioativos, em sua grande maioria, são metabólitos secundários, pois estão relacionados com os sistemas de defesa das plantas contra os raios ultravioletas bem como contra as agressões de insetos ou patógenos, devido à capacidade antioxidante. Além disso, podem contribuir para a conferência de qualidades sensoriais de vegetais como cor e adstringência.

Eles podem ser subdivididos em diversos grupos como podemos observar na figura abaixo (240, 241).

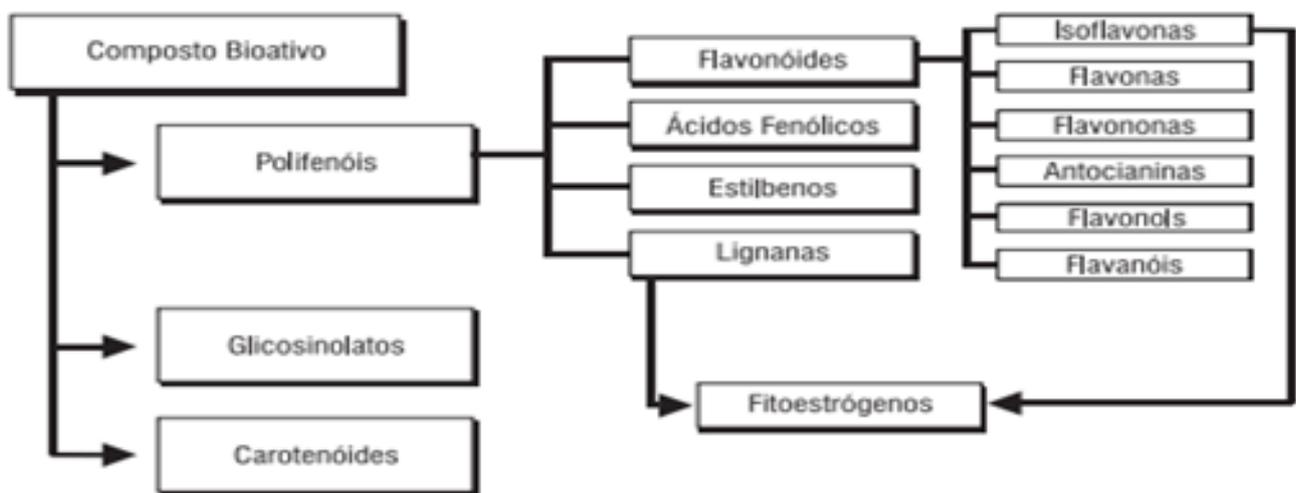


Figura 1 . Classificação dos compostos fenólicos(241)

Os compostos fenólicos, também denominados de polifenóis são amplamente encontrados em hortaliças, frutas, cereais, chás, café, cacau, vinho, suco de frutas e soja, tendo sido detectados mais de 8000 compostos em plantas (242).

Esses compostos podem atuar de diversas formas, tais como: combatendo os radicais livres, pela doação de um átomo de hidrogênio de um grupo hidroxila (OH) da sua estrutura aromática; quelando metais de transição, como o Fe^{+2} e o Cu^{+} ; interrompendo a reação de propagação dos radicais livres na oxidação lipídica; modificando o potencial redox do meio e reparando a lesão em moléculas atacadas por radicais livres (243,244). Também bloqueiam a ação de enzimas específicas que causam inflamação, modificam as rotas metabólicas das prostaglandinas, inibem a agregação plaquetária e inibem a ativação de carcinógenos (245,246).

Além disso, pode apresentar estrutura química comum, proveniente do benzeno, ligado a um grupo hidrofílico. De acordo com sua estrutura e a forma como os anéis polifenólicos se ligam uns aos outros, os compostos fenólicos podem ser classificados em quatro famílias: flavonoides, ácidos fenólicos, lignanas e estilbenos (241,242).

Os flavonoides exercem um importante papel na fisiologia das plantas, onde estão envolvidos no seu crescimento e na sua reprodução, além de fornecer resistência a patógenos e predadores, ou seja, sua síntese não ocorre na espécie humana (247,248). São encontrados nas partes aéreas das plantas de diferentes ecossistemas, com ênfase as angiospermas e consideradas compostos relativamente estáveis por resistirem à oxidação, altas temperaturas e moderadas variações de acidez (249). Estes polifenólicos são biossintetizados pela via do ácido chiquímico, um importante intermediário na biossíntese de substâncias aromáticas em plantas, que tem por função originar o ácido cinâmico e seus derivados, como os ácidos cafeico, ferúlico e sináptico, com nove átomos de carbonos; e pela via do acetato que origina um tricetídeo com seis átomos de carbonos (250).

Assim, a estrutura química básica destes compostos, conhecida como flavilium, consiste de 15 carbonos distribuídos em dois anéis aromáticos (anéis A e B), os benzenos, interligados a uma estrutura heterocíclica central, o pirano (anel C), onde o primeiro benzeno é condensado com o sexto carbono do pirano, que na posição 2 carrega um grupo fenila (251), conforme pode ser visualizado na Figura 2(252). Com esse esqueleto diversas estruturas podem ser formadas, com isso, os flavonoides podem ser classificados em sete grupos: flavonas, flavononas, flavonolóis, isoflavonas, flavanóis (catequinas e proantocianidinas) e antocianinas (253).

Figura 2. Estrutura básica dos Flavonoides

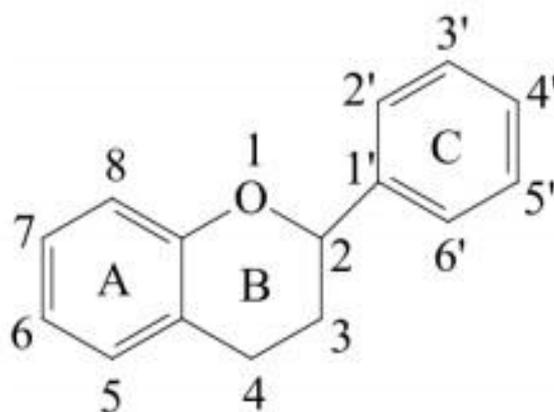


Figura 2. Estrutura básica dos Flavonoides(252)

Vale ressaltar que uma substância polifenólica pode ser definida como antioxidante se preencher duas condições: (1) quando se encontra presente em baixa concentração relativa ao substrato a ser oxidado e este possa retardar ou prevenir a oxidação e (2) quando os radicais formados após a reação sejam estáveis (254).

Devido à funcionalidade dos compostos fenólicos, podem-se justificar os benefícios promovidos com o aumento do consumo de alimentos fontes de flavonoides, uma vez que estes podem proteger contra doenças cardiovasculares (DCV), distúrbios neurodegenerativos e alguns tipos de câncer (247,255,256,257). Além dos flavonoides, existem diversos compostos fenólicos nos alimentos, principalmente em frutas, vegetais e condimentos (247). Este é o caso dos estilbenos uma classe de substâncias polifenólicas não-flavonóides, caracterizadas estruturalmente pela presença de um núcleo 1,2-difeniletieno e encontradas em abundância em espécies vegetais filogeneticamente distantes como as das famílias Gnetaceae, Pinaceae, Cyperaceae, Fabaceae, Dipterocarpaceae e Vitacea. A fonte alimentar mais abundante de ESB vem do gênero *Vitis*, na forma de uvas, especialmente aquelas utilizadas para a produção de vinho como a *Vitis vinifera* L., a partir da qual se obtém abundantemente o ESB E-resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-E-estilbeno) (258).

O resveratrol é sintetizado a partir do p-cumaroil-CoA e do malonil-CoA em resposta a estresse, lesões, infecções ou irradiação UV. Diversos estudos demonstram que ele apresenta vários efeitos biológicos, como proteção contra a aterosclerose, atividades antioxidantes, inibição da agregação de plaquetas e propriedades antimutagênicas e anticarcinogênicas (247). Estudos relatam que o consumo frequente de antioxidantes na dieta pode estar associado à baixa incidência de doenças degenerativas, tais como: câncer, inflamações, artrites, declínio do sistema imune, disfunção cerebral, doenças cardiovasculares, diabetes, mal de Alzheimer e alguns tipos de catarata (259).

Diversos estudos retratam a influência do estresse oxidativo em diversas patologias, ou seja, o excesso de radicais livres no organismo é combatido pela ação dos antioxidantes que são produzidos pelo corpo e até mesmo consumidos na própria dieta, e quando há um desequilíbrio entre a produção dos radicais livres e o mecanismo de defesa dos antioxidantes, ocorre o estresse oxidativo (259).

As atividades antiinflamatórias do resveratrol estão relacionadas com a função dos neutrófilos prejudicada, ausência de regulação do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e redução da expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2) (260). Além disso, estudos in vitro e in vivo mostraram que o resveratrol é um potente inibidor do crescimento apoptótico induzindo efeitos em diversas células tumorais, incluindo as do cólon, da próstata, da mama, do colo do útero e do pâncreas (261,262,263). O composto tem sido identificado como um agente antienvhecimento e em níveis cronicamente elevados pode ser utilizado na prevenção ou tratamento de doenças neurodegenerativas (264). Além disso, um estudo realizado por Cho et al. (265), demonstrou que o resveratrol tem capacidade de beneficiar a função endotelial, dessa forma, prevenir a aterosclerose. Outro estudo realizado por Magyar et al. (266) constatou que o tratamento com resveratrol melhorou a função sistólica e diastólica ventricular esquerda. Além disso, o tratamento também inibiu a agregação plaquetária e diminuiu os níveis de colesterol do tipo lipoproteína de baixa densidade (LDL).

Bedê et al.(23), realizaram um estudo onde concluiu-se que o consumo diário de suco de uva integral minimizou os efeitos da dieta ricas em gordura na pressão arterial sistólica e evitou a infiltração gordurosa não alcoólica no fígado dos animais, o que não foi observado no consumo de vinho ou solução de resveratrol. Já Bedê et al. (267) em sua pesquisa, comprovou também que o suco de uva pode minimizar os efeitos das dietas ricas em gordura no estresse oxidativo e na inflamação, além de promover melhores níveis de marcadores hepáticos e colesterol total em animais.

Em síntese, desde o surgimento do COVID-19 diversos medicamentos têm sido testados a fim de encontrar um tratamento ou até mesmo um meio de prevenção contra o vírus. Até o momento não existem vacinas aprovadas ou licenciadas ou medicamentos antivirais para tratar pacientes infectados por SARS-CoV-2. Diante disso, em um compilado de estudos realizado por Ahidjo et al. (268), os autores relataram a relevância do uso do resveratrol, uma vez que este exibe inibição potente contra o MERS-CoV in vitro e também reduziu significativamente a morte celular induzida pelo vírus.

Lin et al. (269), analisaram as atividades antivirais do resveratrol, um composto natural encontrado nas sementes e na casca da uva e no vinho tinto, contra a infecção por MERS-CoV e relataram que a provável atividade anti-CoV exercida pelo resveratrol pode estar relacionada com a ativação de fatores de sobrevivência celular e reparo do DNA em resposta a danos no DNA via ativação da via de sinalização ERK 1 / 2 ou prevenção da apoptose induzida por vírus via regulação negativa do FGF-2 sinalização. Embora o mecanismo exato ainda garanta uma investigação mais aprofundada, as observações sugerem que os efeitos antivirais contra o CoV foram principalmente devidos à promoção da sobrevivência celular e à prevenção da apoptose induzida por vírus.

Wahedi et al. (270) desenvolveram um estudo cujo objetivo foi redirecionar os análogos de estilbenoides, relatados para algumas outras atividades biológicas, contra a proteína Spike SARS-CoV-2 e o complexo receptor humano Enzima Converso de Angiotensina2 (ECA2) por sua afinidade e estabilidade. Os autores concluíram que os estilbenos em geral, especialmente o resveratrol podem ser candidatos promissores a medicamentos anti-COVID-19 usando compostos naturais, visto que o resveratrol tem um importante papel na ação da ruptura da proteína Spike, além de já ser comprovado pelo estudo de Lin et al. (269) o papel biológico do resveratrol em um vírus da família do SARS-CoV-2, salienta-se que essa é uma descoberta promissora e que mais pesquisas estão sendo desenvolvidas.

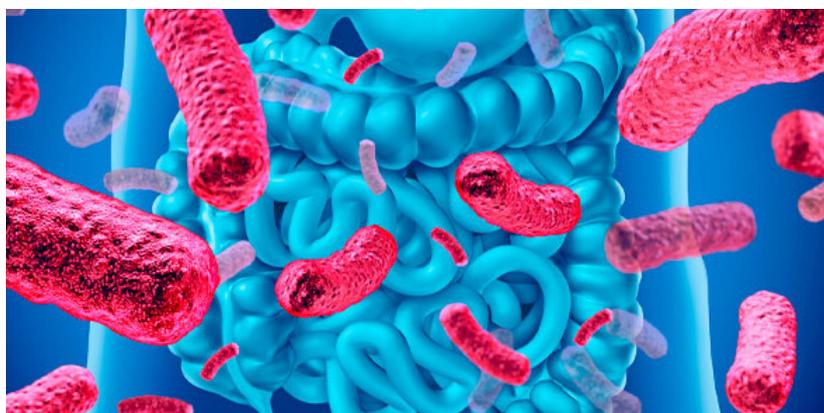
Para corroborar com esses achados, Horne e Vohl (271) explicam em seu trabalho que o receptor celular da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) é responsável pela patogênese do coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), afetando a entrada e a liberação do vírus. Estudos demonstram que a regulação positiva da ECA2 tem um efeito protetor na gravidade da doença por SARS-CoV-2 (272). Além disso, estudos em animais demonstram que a ingestão alimentar pode modular a expressão e a função do gene ECA2, onde pode-se relacionar que a alta ingestão de resveratrol pode ter um papel protetor, regulando a ECA2, enquanto uma alta ingestão de gordura na dieta pode ter um papel prejudicial, diminuindo a regulação da ECA2 (273).

A pandemia ocasionada pelo coronavírus promoveu a adoção de medidas extremas e a fim de reduzir a difusão do vírus optou-se pelo isolamento social. Além disso, o medo de contrair a infecção e o medo de perder seu emprego e não ter como arcar com suas despesas, gerou altos níveis de ansiedade nos indivíduos, acarretando uma interferência na qualidade do sono, sintomatologia geral de ansiedade e sofrimento psicológico (274). Todo esse estresse está intimamente relacionado ao aumento dos radicais livres e, por esta razão faz-se necessário o fortalecimento do sistema imune (275), sendo fundamental o consumo de alimentos ricos em vitaminas e minerais tais como amendoim (*Arachis hypogaea*), o eucalipto (*Eucalyptus wandoo*) e a uva (*Vitis vinífera* e *Vitis labrusca*) (276,277).

Além desses alimentos, existem aqueles com concentrações baixas de trans-resveratrol como: mirtilo, uvas de outras espécies, cacau, chocolates, morango, amendoins torrados, chocolate, e vinho tinto e branco (277) e caso seja necessário deve-se ajustar a suplementação, portanto salienta-se a necessidade de procurar a orientação de um profissional Nutricionista, pois este é capacitado tanto para fazer um planejamento alimentar quanto para prescrever e ajustar as doses de suplementos alimentares que atendam as suas necessidade fisiológica.

Prebióticos & Probióticos

Prebióticos são oligossacarídeos não digeríveis pelas enzimas do intestino delgado humano (247), que favorecem o crescimento e/ou bioatividade de microrganismos no cólon, proporcionando efeitos fisiológicos benéficos à saúde humana (247,278). As fibras dietéticas e os oligossacarídeos não digeríveis são os principais substratos de crescimento dos microrganismos do intestino, estimulando o crescimento de Bifidobactérias e os Lactobacilos (279). Os Lactobacilos geralmente citados como probióticos são: *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. delbreuckii* subsp. *bulgaricus*, *L. brevis*, *L. cellibiosus*, *L. lactis*, *L. fermentum*, *L. plantarum* e *L. reuteri*. As espécies de Bifidobactérias com atividade probiótica são: *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescentis*, *B. thermophilum* e *B. animalis* (280). Para que algumas substâncias possam ser definidas como prebióticas, elas precisam cumprir determinados requisitos, tais como: ser de origem vegetal; formar parte de um conjunto heterogêneo de moléculas complexas; não ser digerida por enzimas digestivas; ser parcialmente fermentada por uma colônia de bactérias e ser osmoticamente ativa (241,281).



Já os probióticos são microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, capazes de atuar no trato gastrointestinal (TGI), alterando a composição de sua microbiota, conferindo diversos efeitos benéficos à saúde do hospedeiro (282,283,284,285). Além dessas duas classificações, existe outra chamada de simbióticos, que é a combinação entre prebióticos e probióticos em quantidades variadas (286). A microbiota intestinal humana é composta por bactérias, arqueos, vírus e fungos, que consiste em 10¹⁴ unidades formadoras de colônias (UFC) microrganismos residentes em várias partes do corpo como, tais como a superfície da pele e nos tratos gastrointestinal, geniturinário e respiratório (287,288), desempenhando papel fundamental na saúde por meio de ações protetoras, tróficas e metabólicas (289).

A microbiota intestinal pode ser considerada como importante reguladora do estado metabólico e imunológico(290). Dessa forma, através de determinadas alterações da microbiota intestinal, também chamada de disbiose intestinal, pode estar associada a diversas patologias e distúrbios como a Doença Inflamatória Intestinal (DII) (291), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (292), depressão (293), doenças cardiovasculares (DCV) (294) e obesidade (295). Para afirmar a relação da microbiota intestinal como o estado metabólico, um estudo realizou um ensaio nutricional pragmático, controlado e randomizado de 6 semanas com 154 pacientes ambulatoriais (idade média 47,6 ± 12,6 anos). O grupo intervenção (n = 83) recebeu dieta hipocalórica mais 40 g / d de farelo de aveia; o grupo controle (n = 71) recebeu apenas dieta hipocalórica. Com isso, os autores verificaram que o consumo diário de farelo de aveia não potencializou os efeitos benéficos de uma dieta tradicional de baixa caloria na prevalência de síndrome metabólica (SM) e distúrbios associados. Além disso, reduziu o HDL-C (296).

As formas mais graves de COVID-19, caracterizadas por hiperinflamação, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e morte são mais observadas em indivíduos do sexo masculino e que apresentavam sobrepeso e obesidade associado à comorbidades, uma vez que a gordura visceral possui uma intensa atividade imune, além de estar envolvida na SM (297).

Estudos recentes sugerem a presença de microrganismos distintos no pulmão (298), uma vez que foi comprovado que a microbiota intestinal afeta a saúde pulmonar através de uma comunicação cruzada que ocorre entre a microbiota intestinal e os pulmões, que pode ser chamada de “eixo intestinal-pulmão” (299). O eixo intestino-pulmão deve ser bidirecional, ou seja, as endotoxinas, os metabólitos microbianos podem afetar o pulmão através do sangue e, quando ocorre inflamação no pulmão, também pode afetar a microbiota intestinal (300), o que abre espaço para a hipótese de que o novo SARS-Cov2 também possa ter um impacto na microbiota intestinal (289), já que diversos estudos demonstraram que infecções respiratórias estão associadas a uma mudança na composição da microbiota intestinal (301), uma vez que diversos estudos comprovaram a associação das infecções respiratórias com a alteração da microbiota intestinal (302,303). A pneumonia é um dos sintomas que representa a gravidade da doença, que ainda pode progredir a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), especialmente em pacientes idosos e com comprometimento imunológico, que são considerados do grupo de risco (304). E isso está relacionado com o fato das pessoas idosas apresentarem uma microbiota intestinal menos diversa (305).

Diante dos fatos apresentados, fica evidente que a dieta desempenha um papel fundamental na formação da composição da microbiota intestinal, influenciando assim o estado de saúde do hospedeiro. Com isso, observou-se que várias formas de dieta influenciam os padrões de composição específicos da microbiota intestinal, como, por exemplo, a composição diferente da microbiota com dietas à base de gordura e proteína animais e dietas com base em proteínas e dietas à base de vegetais. É importante ressaltar que uma dieta rica em proteínas e açúcares está mais propensa à perturbação do ciclo circadiano (306).

Os carboidratos não digeríveis, como fibras e amido resistente, são fermentados pelos microrganismos residentes no intestino (307). Os frutanos, como a inulina e os frutooligossacarídeos (FOS), são fibras alimentares solúveis e fermentáveis, não absorvidas pela α -amilase e por enzimas hidrolíticas como a sacarase, a maltase e a isomaltase na parte superior do trato gastrointestinal (308).

Além disso, é uma boa fonte de carboidratos acessíveis à microbiota, que fornecem energia ao hospedeiro e melhoram a saúde intestinal, podendo então, ser conceituados como prebióticos, uma vez que seus compostos não digeríveis estimulam o crescimento e a atividade de bactérias como as do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacilli* (241).

Os prebióticos também produzem mudanças notáveis nos marcadores imunológicos e metabólicos, como por exemplo, em um estudo notou-se que o consumo de carboidratos não digeríveis presentes em grãos integrais levou a reduções na citocina pró-inflamatória Interleucina-6 (IL-6) e resistência à insulina (309). Resultados de um estudo mostraram que uma dieta rica em fibras altera não apenas a microbiota intestinal, mas também pode afetar a microbiota pulmonar, o que demonstra o benefício da nutrição na imunidade pulmonar (310).

Assim, como os prebióticos, os probióticos também desempenham papel fundamental para saúde do hospedeiro. Os Alimentos fermentados, como produtos lácteos cultivados e iogurte, são enriquecidos com probióticos. Verificou-se que o iogurte contendo probiótico reduz significativamente a contagem de enteropatógenos *E. coli* e *Helicobacter pylori* (311). Além disso, estudos tem demonstrado a eficácia dos probióticos na melhoria das condições inflamatórias e na regulação da imunidade inata usando receptores toll-like e as vias de sinalização correspondentes (312).

De modo geral, é perceptível os benefícios que a modulação da microbiota intestinal é mediada pela dieta e a microbiota pulmonar também pode influenciar a imunidade. Portanto, recomenda-se procurar um profissional nutricionista, a fim de que este possa elaborar uma dieta personalizada, com o intuito de melhorar não só a profilaxia, mas também administrar cuidadosamente a pacientes afetados pelo COVID-19 para acelerar o processo de recuperação e melhorar os resultados clínicos de indivíduos doentes.

Referências:

- [1]- KOHATSU, W.; KARPOWICZ, S. CHAPTER 88 - Antiinflammatory Diet. In: Rakel, D. Integrative Medicine, 4th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018.
- [2]- CAVICCHIA, P. P. et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *The Journal of Nutrition.*, v. 139, n. 13, p. 2365–2372, 2009. Doi: <https://doi.org/10.3945/jn.109.114025>.
- [3]- DI DANIELE, N. et al. Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta diabetologica*, vol. 50, n. 3, p. 409–416. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0445-7>.
- [4]- TSOUPRAS, A.; LORDAN, R.; ZABETAKIS, I. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. *Nutrients*, vol. 10, n. 5, p. 604. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050604>.
- [5]- YU, E.; MALIK, V.S.; HU, F.B. Cardiovascular disease prevention by diet modification: JACC health promotion series. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, n. 8, p. 914–926, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.085>.
- [6]- GEORGOUSOPOULOU, E. N. et al. Anti-inflammatory diet and 10-year (2002–2012) cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *International Journal of Cardiology*. Vol. 222, p. 473–478, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.007>.
- [7]- DE BOER, A.; VAN DE WORP, W. R. P. H.; HAGEMAN, G. J.; BAST, A. The Effect of Dietary Components on Inflammatory Lung Diseases – A Literature Review. *International journal of food sciences and nutrition*, vol. 68, n. 7, p. 771–787, 2017. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1288199>.
- [8]- LAGO, J.H.G. et al. Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. *Molecules*, vol. 19, n. 3, p. 3570–3595. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules19033570>.
- [9]- PHILLIPS, C.M. et al. Dietary inflammatory index and non-communicable disease risk: A narrative review. *Nutrients*, vol. 11, n. 8, p. 1873, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu11081873>.

- [10]- GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A.; ESPOSITO, K. The effects of diet on inflammation: Emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, n. 4, p. 677–685, 2006. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.052>.
- [11]- CHANDRA, R. K. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet*, vol. 340, n. 8828, p. 1124–1127, 1992. Doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93151-c](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93151-c).
- [12]- WINTERGERST, E. S.; MAGGINI, S.; HORNIG, D. H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Annals of Nutrition and Metabolism*, vol. 51, n. 4, p. 301-23, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1159/000107673>.
- [13]- PATEL, N. et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses*, vol. 11, n. 10, p. 907, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3390/v11100907>.
- [14]- IOVINO L, et al. High-dose zinc oral supplementation after stem cell transplantation causes an increase of TRECs and CD4⁺ naive lymphocytes and prevents TTV reactivation. *Leukemia research*, vol. 70, p. 20–24, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.04.016>.
- [15]- IVORY K, et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clinical nutrition*, vol. 36, n. 2, p. 407–415, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.003>.
- [16]- MOUSA, H. A. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, vol. 22, n. 1, p. 166–174, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1177/2156587216641831>.
- [17]- MCCARTY, M. F.; DINICOLANTONIO, J. J. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Progress in cardiovascular diseases*, S0033-0620(20)30037-2. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007>.
- [18]- KANG, E. J. et al. The effect of probiotics on prevention of common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean journal of family medicine*, vol. 34, n. 1, p. 2-10, 2013. Doi: <https://doi.org/10.4082/kjfm.2013.34.1.2>.

- [19]- DI RENZO, L. et al. Is antioxidant plasma status in humans a consequence of the antioxidant food content influence? *European review for medical and pharmacological sciences*, vol. 11, n. 3, p. 185–192.
- [20]- ERDMANN, K.; CHEUNG, B.W.; SCHRODER, H. The possible roles of food-derived bioactive peptides in reducing the risk of cardiovascular disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, vol. 19, n. 10, p. 643–654, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.11.010>.
- [21]- BAZZANO, L. A.; SERDULA, M. K.; LIU, S. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease. *Current atherosclerosis reports*, vol. 5, n. 6, p. 492–499, 2003. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-003-0040-z>.
- [22]- BLEKKENHORST, L. C. et al. Cardiovascular Health Benefits of Specific Vegetable Types: A Narrative Review. *Nutrients*, vol. 10, n. 5, p. 595, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050595>.
- [23] –BEDÊ, T. P. et al.. Effect of the intake of liquids rich in polyphenols on blood pressure and fat liver deposition in rats submitted to high-fat diet. *Nutricion hospitalaria*, vol. 31, n. 6, p. 2539–2545, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8655>.
- [24]-FIORELLI, S. K. A. et al. Efeitos neuroprotetores do Pomegranate no acidente vascular encefálico. *Revista Neurociências*, vol. 25. 1-20, 2017. Doi: <https://doi.org/10.34024/rnc.2017.v25.10046>.
- [25]- COLICA, C. et al. Antioxidant Effects of a Hydroxytyrosol-Based Pharmaceutical Formulation on Body Composition, Metabolic State, and Gene Expression: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 2473495. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/2473495>.
- [26]- HUANG, Z. et al. Role of vitamin A in the immune system. *Journal of clinical medicine*, vol. 7, n. 9, p. 258, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7090258>.

- [27]- MCCULLOUGH, F. S.; NORTHROP-CLEWES, C.A.; THURNHAM, D.I. The effect of vitamin A on epithelial integrity. *The Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 58, n. 2, p. 289–293, 1999. Doi: <https://doi.org/10.1017/s0029665199000403>.
- [28]- WANG, J. L.; SWARTZ-BASILE, D. A.; RUBIN, D. C.; LEVIN, M. S. Retinoic acid stimulates early cellular proliferation in the adapting remnant rat small intestine after partial resection. *The Journal of nutrition*, vol. 127, n. 7, p. 1297–1303, 1997. Doi: <https://doi.org/10.1093/jn/127.7.1297>.
- [29]- ROCHETTE-EGLY, C.; GERMAIN, P. Dynamic and combinatorial control of gene expression by nuclear retinoic acid receptors (RARs). *Nuclear receptor signaling*, vol. 7, e005, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1621/nrs.07005>.
- [30]- HIEMSTRA, I.H. et al. The identification and developmental requirements of colonic CD169(+) macrophages. *Immunology*, vol. 142, n. 2, p. 269–278, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12251>.
- [31]- SHRESTHA, S. et al. Retinoic acid induces hypersegmentation and enhances cytotoxicity of neutrophils against cancer cells. *Immunology letters*, vol. 182, p. 24–29, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.01.001>.
- [32]- CHANG, H. K.; HOU, W. S. Retinoic acid modulates interferon-gamma production by hepatic natural killer T cells via phosphatase 2A and the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, vol. 35, n. 3, p. 200–212, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0098>.
- [33]- WYNN, T. A.; VANNELLA, K. M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*, vol. 44, n. 3, p.450–462, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>.
- [34]- SIDDIQUI, F. Q, et al. The role of vitamin A in enhancing humoral immunity produced by antirabies vaccine. *Eastern Mediterranean Health Journal*, vol. 7 n. 4-5, p.799-804, 2001.
- [35]- PATEL, N. et al. Baseline serum vitamin A and D levels determine benefit of oral vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses*, vol. 11, n. 10, p. 907, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3390/v11100907>.

- [36]- SEMBA, R.D. Vitamin A, immunity, and infection. *Clinical infectious diseases*, vol. 19, n. 3, p. 489–499, 1994. Doi:<https://doi.org/10.1093/clinids/19.3.489>.
- [37]- HUANG, Z. et al. Role of Vitamin A in the Immune System. *Journal of clinical medicine*, vol. 7, n. 9, p. 258, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7090258>.
- [38]- STEPHENSEN, C. B. Vitamin A, infection, and immune function. *Annual review of nutrition*, vol. 21, p. 167–192, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.167>.
- [39]- WORBS, T.; HAMMERSCHMIDT, S. I.; FORSTER, R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, vol. 17, n. 1, p. 30–48, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.116>.
- [40]- TIMONEDA, J. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*, vol. 10, n. 9, p. 1132, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10091132>.
- [41]- GARDNER, E.M. Immune response to influenza vaccine in healthy elderly: Lack of association with plasma β -carotene, retinol, α -tocopherol, or zinc. *Mechanisms of ageing and development*, vol. 117, n. 1-3, p. 29–45, 2000. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(00\)00134-2](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(00)00134-2).
- [42]- CHEN, H. et al. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 1, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006090.pub2>.
- [43]- BROWN, N.; ROBERTS, C. Vitamin A for acute respiratory infection in developing countries: A meta-analysis. *Acta paediatrica*, vol. 93, n. 11, p. 1437–1442, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1080/08035250410022143>.
- [44]- PENKERT, R.R. et al. Influences of Vitamin A on Vaccine Immunogenicity and Efficacy. *Frontiers in immunology*, vol. 10, p. 1576, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01576>.
- [45]- CUI, W. et al. Vitamin a deficiency promotes inflammation by induction of type 2 cytokines in experimental ovalbumin-induced asthma murine model. *Inflammation*, vol. 39, n. 5, p. 1798–1804, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0415-2>.
- [46]- SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical- Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of heart and lung transplantation*, vol. 39, n. 5, p. 405–407, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.

- [47]- RUBIN, L. P. et al. Metabolic effects of inflammation on vitamin A and carotenoids in humans and animal models. *Advances in*, vol. 8, n. 2, p.197–212. Doi: <https://doi.org/10.3945/an.116.014167>.
- [48]- JAYAWARDENA, R. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & metabolic syndrome*, vol. 14, n. 4, p. 367–382, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>.
- [49]- XING, Y. et al. Vitamin A deficiency is associated with severe *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Annals of translational medicine*, vol. 8, n. 4, p.120, 2020. Doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.33>.
- [50]- MORIGUCHI S, MURAGA M. Vitamin E and immunity. *Vitamins and hormones*, vol. 59, p. 305–336. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(00\)59011-6](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(00)59011-6).
- [51]- STRAIN, J. J.; MULHOLLAND, C.W. Vitamin C and vitamin E-synergistic interactions in vivo? *Free Radicals and Aging*, vol. 62, p. 419-422, 1992. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7460-1_40.
- [52]- LEE, G.Y.; HAN, S.N. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients*, vol. 10, n. 11, p. 1614, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.
- [53]- BUENDIA, P.; RAMIREZ, R.; ALJAMA, P.; CARRACEDO, J. Klotho Prevents Translocation of NFkappaB. *Vitamins and hormones*, vol.101, p. 119–150, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.02.005>.
- [54]- XUAN, N.T. et al. Klotho sensitive regulation of dendritic cell functions by vitamin E. *Biological research*, vol. 49, n. 1, p. 45, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40659-016-0105-4>.
- [55]- STIFF, A. et al. Nitric Oxide Production by Myeloid-Derived Suppressor Cells Plays a Role in Impairing Fc Receptor-Mediated Natural Killer Cell Function. *Clinical cancer research*, vol. 24, n. 8, p. 1891–1904, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0691>.
- [56]- BEHARKA, A. A. et al. Long-term dietary antioxidant supplementation reduces production of selected inflammatory mediators by murine macrophages. *Nutrition Research*, vol. 20, n. 2 p. 281–296, 2000. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(99\)00160-8](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(99)00160-8).
- [57]- MARKO, M.G. et al. Vitamin E reverses impaired linker for activation of T cells activation in T cells from aged C57BL/6 mice. *The Journal of nutrition*, vol. 139 n. 6, p. 1192–1197, 2009. Doi:<https://doi.org/10.3945/jn.108.103416>.

- [58]- MEYDANI, S.N.; HAN, S.N.; WU, D. Vitamin E and immune response in the aged: Molecular mechanisms and clinical implications. *Immunological reviews*, vol. 205, n. 1, p. 269–284, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00274.x>.
- [59]- HAN, S.N.; MEYDANI, S.N. Vitamin E and infectious diseases in the aged. *The Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 58, n. 3, p. 697–705, 1999. <https://doi.org/10.1017/s0029665199000919>.
- [60]- TANTCHEVA, L.P. et al. Effect of vitamin E and vitamin C combination on experimental influenza virus infection. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, vol. 25, n. 4, p. 259–264, 2003. Doi: <https://doi.org/10.1358/mf.2003.25.4.769673>.
- [61]- HAN, S.N. et al. Vitamin E supplementation increases T helper 1 cytokine production in old mice infected with influenza virus. *Immunology*, vol. 100, n. 4, p. 487–493, 2000. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00070.x>.
- [62]- HEMILA, H.; KAPRIO, J. Vitamin E supplementation and pneumonia risk in males who initiated smoking at an early age: effect modification by body weight and dietary vitamin C. *Nutrition journal*, vol. 7, n. 33, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-33>.
- [63]- MEYDANI, S. N. et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: A randomized controlled trial. *JAMA*, vol. 292, n. 7, p. 828–836, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.7.828>.
- [64]- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION-IDF. COVID-19 and diabetes. Disponível em: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes/1-covid-19-and-diabetes.html>. acesso em: 1o de julho de 2020.
- [65]- ANDREONE, P. et al. Vitamin E as treatment for chronic hepatitis B: results of a randomized controlled pilot trial. *Antiviral research*, vol. 49, n. 2, p. 75–81, 2001. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(00\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(00)00141-8).
- [66]- FIORINO, S. et al. Vitamin E for the treatment of children with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *World journal of hepatology*, vol. 9, n. 6, p. 333–342, 2017. Doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i6.333>.

- [67]- VIANNA, L. M. A influência das vitaminas D e E na composição dos fosfolipídios de membrana e sua repercussão sobre a hipertensão arterial. *Nutrição Brasil*, vol.1, n. 3, p. 161-164, 2002.
- [68]- CAMPOS, M. B. E. ; VIANNA, L. M . Nutritional factors can modulate blood viscosity. *Nutrição em Pauta*, v. junho, p. 05-10, 2019.
- [69]- ZHOU, Y.; YASUMOTO, A.; LEI, C. et al. Intelligent Classification of Platelet Aggregates by Agonist Type. *eLife*; vol. 9, e52938, 2020. DOI: 10.7554/eLife.52938.
- [70]- WANNAMETHEE, S.G. et al. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *The American journal of clinical nutrition*, vol. 83, n.3, p.567–727, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn.83.3.567>.
- [71]- KIM, Y. et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of interferon-a/b at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune network*, vol. 13, n. 2, p. 70-74, 2013. Doi: <https://doi.org/10.4110/in.2013.13.2.70>.
- [72]- WINTERGERST, E.S.; MAGGINI, S.; HORNIG, D.H. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Annals of nutrition & metabolism*, vol. 50, n. 2, p. 85–94, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1159/000090495>.
- [73]- CARR, A. C.; MAGGINI, S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, vol. 9, n. 11, p. 1211, 2017. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.
- [74]- SHARMA, P.; RAGHAVAN, S.A.; SAINI, R.; DIKSHIT, M. Ascorbate-mediated enhancement of reactive oxygen species generation from polymorphonuclear leukocytes: Modulatory effect of nitric oxide. *Journal of leukocyte biology*, vol. 75, n. 6, p. 1070–1078, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.0903415>.
- [75]- CARR, A.C.; MAGGINI, S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, vol. 9, n. 11, p. 1211, 2017. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.
- [76]- HUIJSKENS, M.J. et al. Ascorbic acid promotes proliferation of natural killer cell populations in culture systems applicable for natural killer cell therapy. *Cytotherapy*, vol. 17, p. 613–620, 2015. Doi: 10.1016/j.jcyt.2015.01.004.

- [77]- KIM, K.P. et al. Vitamin C Stimulates Epidermal Ceramide Production by Regulating Its Metabolic Enzymes. *Biomolecules & therapeutics*, vol. 23, n. 6, p.525-530, 2015. Doi: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.044>.
- [78]- UCHIDA, Y.et al. Vitamin C stimulates sphingolipid production and markers of barrier formation in submerged human keratinocyte cultures. *The Journal of investigative dermatology*, vol. 117, n. 5, p. 1307–1313, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01555.x>.
- [79]- DUARTE, T.L.; COOKE, M.S.; JONES, G.D. Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells. *Free radical biology & medicine*, vol. 46, n. 1, p. 78–87, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.028>.
- [80]- MOHAMMED, B.M. et al. Vitamin C Promotes Wound Healing Through Novel Pleiotropic Mechanisms. *International wound journal*, vol. 13, n. 4, p. 572–584. Doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.12484>.
- [81]- BOZONET, S.M.; CARR, A.C.; PULLAR, J.M.; VISSERS, M.C. Enhanced human neutrophil vitamin C status, chemotaxis and oxidant generation following dietary supplementation with vitamin C-rich SunGold kiwifruit. *Nutrients*, vol. 7, n. 4, p. 2574-2588, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu7042574>.
- [82]-PARKER, W.H. et al. Intracellular ascorbate tightens the endothelial permeability barrier through Epac1 and the tubulin cytoskeleton. *American journal of physiology Cell physiology*, vol. 311, n. 4, p. C652–C662, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00076.2016>.
- [83]- HEMILA, H. Vitamin C and Infections. *Scandinavian journal of infectious diseases*, vol. 26, n. 1, p. 1–6, 1994. Doi: <https://doi.org/10.3109/00365549409008582>.
- [84]- CAI, Y. et al. A new mechanism of vitamin C effects on A/FM/1/47(H1N1) virus-induced pneumonia in restraint-stressed mice. *Biomed Research International*, vol. 2015, article id. 675149, p.1-12, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1155/2015/675149>.
- [85]- HUNT, C. et al. The Clinical Effects Of Vitamin C Supplementation In Elderly Hospitalised Patients With Acute Respiratory Infections. *Journal international de vitaminologie et de nutrition*, vol.64. n. 3, p. 212–219, 1994.

- [86]- RAN, L. et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Research International*, vol. 2018, article id. 1837634, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1837634>.
- [87]- VORILHON, P. et al. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. *European journal of clinical pharmacology*, vol. 75, n. 3, p. 303–311, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2601-7>.
- [88]- HEMILA, H.; CHALKER, E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. 1, n. CD000980, 2003. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4>.
- [89]- CARR, A.C.; MAGGINI, S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, vol. 9, n. 11, p. 1211. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.
- [90]- ZHANG, L.; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *journal of medical virology*, vol. 92, n. 5, p. 479–490, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.
- [91]- CHEN, L. et al. A Novel Combination of Vitamin C, Curcumin and Glycyrrhizic Acid Potentially Regulates Immune and Inflammatory Response Associated with Coronavirus Infections: A Perspective from System Biology Analysis. *Nutrients*, vol. 12, n. 4, p. 1193, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041193>.
- [92]- HEDIGER, M. A. New view at C. *Nature medicine*, vol. 8, n. 5, p. 445–446, 2002. Doi: <https://doi.org/10.1038/nm0502-445>.
- [93]- LYKKESFELDT, J. TRUEBA, G. P. POULSEN, H. E.; CHRISTEN, S. Vitamin C deficiency in weanling guinea pigs: differential expression of oxidative stress and DNA repair in liver and brain. *The British journal of nutrition*, vol. 98, n. 6, p.1116–1119, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1017/s0007114507787457>.
- [94]- TSUKAGUCHI, H. et al. A Family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature*, vol. 399, n. 6731, p. 70–75, 1999. Doi: <https://doi.org/10.1038/19986>.
- [95]- MUN, G. H. et al. Immunohistochemical study of the distribution of sodiumdependent vitamin C transporters in adult rat brain. *Journal of neuroscience research*, vol. 83, n. 5, p. 919–928, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.20751>.

- [96]- TVEDEN-NYBORG,.; LYKKESFELDT, J. Does vitamin C deficiency result in impaired brain development in infants? Redox report, vol. 14, n. 1, p. 2–6, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1179/135100009X392412>.
- [97]- ARANOW, C. Vitamin D and the immune system. Journal of investigative medicine, vol. 59, n. 6), p.881–886, 2011. Doi: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>.
- [98]- UMAR, M.; SASTRY, K. S.; CHOUCANE, A. I. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. International journal of molecular sciences, vol. 19, n. 6, p. 1618, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19061618>.
- [99]- VIANNA, L. M. Novas Fronteiras de Atuação desta fascinante Vitamina D. Nutrição Brasil, vol. 16, n. 2, p. 63-64, 2017.
- [100]- MOSEKILDE, L. Vitamin D and the elderly. Clinical endocrinology, vol. 62, n. 3, p. 265–281, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x>.
- [101]- VON ESSEN, M. R. et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. Nature immunology, vol. 11, n. 4, p. 344–349, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1038/ni.1851>.
- [102]- WEBB, A. R.; KLINE, L.; HOLICK, M. F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, vol. 67, n. 2, p. 373–378, 1988. Doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>.
- [103]- BIKLE, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chemistry & biology, vol. 21, n. 3, p. 319-329. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>.
- [104]- BOUILLON, R. Vitamin D status is worse in Africa than in other continents. The Lancet, vol. 8, n. 1, p. e20–e21. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30492-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30492-9).
- [105]- GRIFFIN T. P. et al. Vitamin D status of adults in the community, in outpatient clinics, in hospital and in nursing homes in the West of Ireland. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, v. xx, n. xx, 2020. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa010>.

- [106]- MONLEZUN, D. J. et al. Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Nutrients*, vol. 7, n. 3, p. 1933–1944, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu7031933>.
- [107]- ZDRENGHEA, M. T. et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Reviews in Medical Virology*, vol. 27, n. 1, p. 1-12, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>.
- [108]-QUESADA-GOMEZ, J. M.; CASTILLO, M. E.; BOUILLON, R. Vitamin D Receptor stimulation to reduce Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients with Coronavirus SARS-CoV-2 infections: Revised Ms SBMB 2020_166. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, vol. 202, 2020. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>.
- [109]- SANTOS, R. S.; COSTA, V. A. V.; VIANNA, L. M. Cholecalciferol Treatment Changes Urinary Sodium-Potassium Ratio and Plasma Aldosterone of Spontaneously Hypertensive Rats. *Clinica chimica acta*, vol. 376 n. 1-2, p. 253–254, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.09.025>.
- [110]- GLAAB, E.; OSTASZEWSKI, M. The role of Spike-ACE2 interaction in pulmonary blood pressure regulation Fairdom Hub 2020. Disponível em: <https://fairdomhub.org/models/709>. Acessado em 10 de julho de 2020.
- [111]- GRANT, W.B. et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, vol. 12, n. 4, p. 988, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.
- [112]- MUSCOGIURI, G. et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Archives of toxicology*, vol. 91, n. 1, p. 97–107, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1804-x>.
- [113]- KEIL, S. D.; BOWEN, R.; MARSCHNER, S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS- CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion*, 56(12):2948-2952, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1111/trf.13860>.

- [114]- RAGAN, I. et al. Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *PloS one*, vol. 15, n. 5, e0233947, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233947>.
- [115]- MAZUR, B.; POCHIC, E. Riboflavin reduces pro-inflammatory activation of adipocyte-macrophage culture, potential application of B2 enrichment for attenuation of insulin resistance and metabolic syndrome development. *Molecules*, vol. 21, n. 12, p. 1724, 2016. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules21121724>.
- [116]- FRANÇA, C. F., VIANNA, L. M. Effectiveness of B vitamins on the control of hypertension and stroke events of SHRSP rats. *Journal of dietary supplements*, vol. 7, n. 1, p. 71–77, 2010. Doi: <https://doi.org/10.3109/19390210903535035>.
- [117]- MAZUR, B.; POCHÉĆ, E. HMGB1 Inhibition During Zymosan-Induced Inflammation: The Potential Therapeutic Action of Riboflavin. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, vol. 64, n. 2, p. 171–176, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0366-6>.
- [118]- STREET, M. E. HMGB1: A Possible Crucial Therapeutic Target for COVID-19?. *Hormone research in paediatrics*, p.1–3. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1159/000508291>.
- [119]- JONES, H.D. et al. Nicotinamide exacerbates hypoxemia in ventilator-induced lung injury independent of neutrophil infiltration. *PloS one*, vol. 10, n. 4, e0123460, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123460>.
- [120]- SHI, Y. et al. COVID-19 infection: The perspectives on immune responses. *Cell death and differentiation*, vol. 27, n. 5, p. 1451–1454, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>.
- [121]- MEHMEL, M.; JOVANOVIĆ, N.; SPITZ, U. Nicotinamide Riboside- The Current State of Research and Therapeutic Uses. *Nutrients*, vol. 12, n. 6, p. 1616, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061616>.
- [122]- WILLIS-CARR, J. I.; ST PIERRE, R.L. Effects of vitamin B6 deficiency on thymic epithelial cells and T lymphocyte differentiation. *Journal of immunology*, vol. 120, n. 4, p. 1153–1159, 1978.
- [123]- SERGEEV, A.V.; BYKOVSKAJA, S.N.; LUCHANSKAJA, L.M.; RAUSCHENBACH, M.O. Pyridoxine deficiency and cytotoxicity of T lymphocytes in vitro. *Cellular immunology*, vol. 38, n. 1, p. 187–192, 1978. Doi: [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(78\)90045-x](https://doi.org/10.1016/0008-8749(78)90045-x).

- [124]- CHENG, C.H.; CHANG, S.J.; LEE, B.J.; LIN, K.L.; HUANG, Y.C. Vitamin B6 supplementation increases immune responses in critically ill patients. *European journal of clinical nutrition*, vol. 60, n. 10, p. 1207–1213, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602439>.
- [125]- MORRIS, M. S. et al. Vitamin B-6 intake is inversely related to, and the requirement is affected by, inflammation status. *The Journal of nutrition*, vol. 140, n. 1, p. 103–110, 2010. Doi: <https://doi.org/10.3945/jn.109.114397>.
- [126]- PANIZ, C. et al. A Daily Dose of 5 mg Folic Acid for 90 Days Is Associated with Increased Serum Unmetabolized Folic Acid and Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity in Healthy Brazilian Adults. *The Journal of nutrition*, vol. 147, n. 9, p. 1677–1685, 2017. Doi: <https://doi.org/10.3945/jn.117.247445>.
- [127]- HSU H.C. et al. Folate Deficiency Triggers an Oxidative-Nitrosative Stress-Mediated Apoptotic Cell Death and Impedes Insulin Biosynthesis in RINm5F Pancreatic Islet β -Cells: Relevant to the Pathogenesis of Diabetes. *PloS one*, vol. 8, n. 11, e77931, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077931>.
- [128]- TAMURA, J. et al. Immunomodulation by vitamin B12: Augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical and experimental immunology*, vol. 116, n. 1, p. 28–32, 1999. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x>.
- [129]- POUDEL-TANDUKAR, K.; CHANDYO, R. K. Dietary B Vitamins and Serum C-Reactive Protein in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection: The Positive Living With HIV (POLH) Study. *Food and nutrition bulletin*, vol. 37, n. 4, p. 517–528, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1177/0379572116657268>.
- [130]- FORD, T.C. et al. The Effect of a High-Dose Vitamin B Multivitamin Supplement on the Relationship between Brain Metabolism and Blood Biomarkers of Oxidative Stress: A Randomized Control Trial. *Nutrients*, vol. 10, n. 12, p. 1860. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10121860>.
- [131]- FRANCA, F. C.; VIANNA, L. M. Riboflavina no controle da hipertensão e no acidente vascular encefálico. *Neurociências*, vol. 5, p. 40-45, 2009.

- [132]- CHRISTEN, W.G. et al. Effect of Combined Treatment With Folic Acid, Vitamin B6, and Vitamin B12 on Plasma Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Women. *Journal of the American Heart Association*, vol. 7, n. 11, e008517, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008517>.
- [133]-HAASE, H.; RINK, L. Multiple impacts of zinc on immune function. *Metallomics*, , vol. 6, n. 7, p. 1175–1180, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1039/c3mt00353a>.
- [134]- KAMBE, T.; TSUJI, T.; HASHIMOTO, A.; ITSUMURA, N. The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiological reviews*, vol. 95, n. 3, p. 749–784, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2014>.
- [135]-ANDREINI, C.; BANCI, L.; BERTINI, I.; ROSATO, A. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *Journal of proteome research*, vol. 5, n. 1, p.196–201, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1021/pr050361j>.
- [136]- WU, S. et al. Knockdown of ZFX inhibits gastric cancer cell growth in vitro and in vivo via downregulating the ERK-MAPK pathway. *Cancer letters*, vol. 337, n. 2), p. 293–300, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.04.003>.
- [137]- TOWNSEND, S. F.; BRIGGS, K. K.; KREBS, N. F.; HAMBIDGE, K.M. Zinc supplementation selectively decreases fetal hepatocyte DNA synthesis and insulin-like growth factor II gene expression in primary culture. *Pediatric research*, vol. 35, n. 4, Pt 1, p. 404–408, 1994.
- [138]- GIUGLIANO, R.; MILLWARD, D.J. The effects of severe zinc deficiency on protein turnover in muscle and thymus. *British Journal of Nutrition*, vol. 57, n.1, p. 139–155, 1987. Doi: <https://doi.org/10.1079/BJN19870017>.
- [139]- ROJAS, A. I.; PHILLIPS, T. J. Patients with chronic leg ulcers show diminished levels of vitamins A and E, carotenes, and zinc. *Dermatologic Surgery*, vol. 25, n. 8, p. 601–604, 1999. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.1999.99074.x>.
- [140]- BECK, F.W. et al. Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. *The American journal of physiology*, vol. 272, n. 6, Pt 1, p. E1002–E1007, 1997. Doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.272.6.E1002>.

- [141]- TAKEDA, A. Significance of Zn(2+) signaling in cognition: Insight from synaptic Zn(2+) dyshomeostasis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 28, n. 4, p. 393–396, 2014. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.021>.
- [142]- WINTERGERST, E.S.; MAGGINI, S.; HORNIG, D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Annals of nutrition & metabolism*, vol. 51, n. 4, p. 301–323, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1159/000107673>.
- [143]- WINTERGERST, E.S.; MAGGINI, S.; HORNIG, D.H. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Annals of nutrition & metabolism*, vol. 50, n. 2, p. 85–94, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1159/000090495>.
- [144]- GAMMOH, N. Z.; RINK, L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*, vol. 9, n. 6, p. 624. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu9060624>.
- [145]- WAPNIR, R. A. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *The Journal of Nutrition*, vol. 130, n. 5, p. 1388S–1392S, 2000. Doi: <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1388S>.
- [146]- BONAVENTURA, P.; BENEDETTI, G.; ALBARÈDE, F.; MIOSSEC, P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity reviews*, vol. 14, n. 4, p. 277–285, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.008>.
- [147]- CHABOSSEAU, P.; RUTTER, G. A. Zinc and diabetes. *Archives of biochemistry and biophysics*, vol. 611, p. 79–85, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.05.022>.
- [148]- OLECHNOWICZ, J.; TINKOV, A.; SKALNY, A.; SULIBURSKA, J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The journal of physiological sciences*, vol. 68, n. 1, p. 19–31, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7>.
- [149]- KOZŁOWSKI, H.; LUCZKOWSKI, M.; REMELLI, M., VALENSIN, D. Copper, zinc and iron in neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's and prion diseases). *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 256, n. 19-20, p.2129-2141, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.03.013>.
- [150]- READ, S. A. et al. The role of zinc in antiviral immunity. *Advances in nutrition*, vol. 10, n. 4, p. 696–710. Doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>.

- [151]- BARNETT, J.B.; HAMER, D.H.; MEYDANI, S.N. Low zinc status: A new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutrition reviews*, vol. 68, n. 1, p. 30–37. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253.x>.
- [152]- ACEVEDO-MURILLO, J. A. et al. Zinc supplementation promotes a Th1 response and improves clinical symptoms in fewer hours in children with pneumonia younger than 5 Years old. A randomized controlled clinical trial. *Frontiers in pediatrics*, vol. 7, p. 431, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00431>.
- [153]- IOVINO, L. et al. High-dose zinc oral supplementation after stem cell trans- plantation causes an increase of TRECs and CD4 β naive lymphocytes and prevents TTV reactivation. *Leukemia research*, vol. 70, p. 20–24, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.04.016>.
- [154]- PROVINCIALI, M. et al. Effect of zinc or zinc plus arginine supplementation on antibody titre and lymphocyte subsets after influenza vaccination in elderly subjects: a randomized controlled trial. *Age and ageing*, vol. 27, n. 6, p. 715–722, 1998. Doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/27.6.715>.
- [155]- WESSELS I.; MAYWALD M.; RINK, L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*, vol. 9, n. 12, p. 1286, 2017. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu9121286>.
- [156]- HAASE, H.; RINK, L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immunity & ageing*, vol. 6, n.9, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4933-6-9>.
- [157]- OLECHNOWICZ, J.; TINKOV, A.; SKALNY, A.; SULIBURSKA, J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The journal of physiological sciences*, vol. 68, n. 1, p. 19–31, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7.7>
- [158]- ZHANG, L.; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of medical virology*, vol. 92, n. 5, p. 479–490, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.
- [159]- READ, S. A.; OBEID, S.; AHLENSTIEL, C.; AHLENSTIEL, G. The role of zinc in antiviral immunity. *Advances in nutrition*, vol. 10, n. 4, p. 696–710, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>.
- [160]- SANDSTEAD, H. H.; PRASAD, A. S. Zinc intake and resistance to H1N1 influenza. *American journal of public health*, vol. 100, n. 6, p. 970–971, 2010. Doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.187773>.

- [161]- TE VELTHUIS, A. J. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*, vol. 6, n. 11, e1001176, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>.
- [162]- DABBAGH-BAZARBACHI, H. et al. Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 cells to a liposome model. *Journal of agricultural and food chemistry*, vol. 62, n. 32, p. 8085–8093, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1021/jf5014633>.
- [163]- SARGSYAN, K.; CHEN, T.; GRAUFFEL, C.; LIM, C. Identifying COVID-19 drug-sites susceptible to clinically safe Zn-ejector drugs using evolutionary/physical principles. *OSF Preprints*, 2020. Web. Doi: <https://doi.org/10.31219/osf.io/snuqf>.
- [164]- XU, L. et al. Targeted oxidation strategy (TOS) for potential inhibition of Coronaviruses by disulfiram - a 70-year old anti-alcoholism drug. *ChemRxiv*, 2020. Preprint. Doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11936292.v1>.
- [165]- MOCCHIGIANI, E. et al. Zinc-bound metallothioneins as potential biological markers of ageing. *Brain research bulletin*, vol. 55, n. 2, p. 147–153, 2001. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00468-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00468-3)
- [166]- NUTTALL, J.R.; OTEIZA, P.I. Zinc and the aging brain. *Genes & nutrition*, vol. 9, n. 1, p. 379, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0379-x>.
- [167]- MOCCHIGIANI E., BERTONI-FREDDARI C., MARCELLINI F., MALAVOLTA M. Brain, aging and neurodegeneration: Role of zinc ion availability. *Progress in neurobiology*, vol. 75, n. 6, p. 367–390, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.04.005>.
- [168]- SZEWCZYK, B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Frontiers in aging neuroscience*, vol. 5, n. 33, 2013. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00033>.
- [169]- PORTBURY, S. D, ADLARD, P. A. Zinc Signal in Brain Diseases. *International journal of molecular sciences*, vol. 18, n. 12, p. 2506, 2017. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18122506>.
- [170]- BUSH, A.I. et al. Rapid induction of Alzheimer A β -amyloid formation by zinc. *Science*, vol. 265, n. 5177, p. 1464–1467, 1994. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.8073293>.

- [171]- BUSH, A. I.; TANZI, R. E. The galvanization of β -amyloid in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, n. 11, p. 7317–7319, 2002. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.122249699>.
- [172]- BREWER, G. J. et al. Subclinical zinc deficiency in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, vol. 25, n. 7, p. 572–575, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1177/1533317510382283>.
- [173]- FORSLEFF, L.; SCHAUSS, A.G.; BIER, I.D.; STUART, S. Evidence of functional zinc deficiency in parkinson's disease. *Journal of alternative and complementary medicine*, vol. 5, n. 1, p. 57–64, 1999. Doi: <https://doi.org/10.1089/acm.1999.5.57>.
- [174]- SAINI, N.; SCHAFFNER, W. Zinc supplement greatly improves the condition of parkin mutant *Drosophila*. *Biological chemistry*, vol. 391, n. 5, p. 513–518, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1515/BC.2010.052>
- [175]- KONG, S. M. et al. Parkinson's disease-linked human PARK9/ATP13A2 maintains zinc homeostasis and promotes α -Synuclein externalization via exosomes. *Human molecular genetics*, vol. 23, n. 11, p. 2816–2833, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu099>.
- [176]- TSUNEMI, T., KRAINIC, D. Zn(2+) dyshomeostasis caused by loss of ATP13A2/PARK9 leads to lysosomal dysfunction and α -synuclein accumulation. *Human molecular genetics*, vol. 23, n. 11, p. 2791–2801, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt572>.
- [177]- DEXTER, D.T. et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain*, vol. 114, Pt 4, p. 1953–1975, 1991. Doi: <https://doi.org/10.1093/brain/114.4.1953>.
- [178]- MBIYDZENYUY, N. E.; NINSIIMA, H. I.; VALLADARES, M. B.; PIEME, C. A. Zinc and linoleic acid pre-treatment attenuates biochemical and histological changes in the midbrain of rats with rotenone-induced Parkinsonism. *BMC neuroscience*, vol. 19, n. 1, p. 29, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0429-9>.

- [179]- MARET, W.; SANDSTEAD, H. H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of trace elements in medicine and biology*, vol. 20, n. 1, p. 3–18, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.01.006>.
- [180]- MAHIMA et al. Inorganic versus organic selenium supplementation: A review. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, vol. 15, n. 9, p. 418-425, 2012. Doi: <http://dx.doi.org/10.3923/pjbs.2012.418.425>.
- [182]- BENSTOEM, C. et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease--what do we know?. *Nutrients*, vol. 7, n. 5, p. 3094–3118, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu7053094>.
- [183]- RAYMAN, M. P. Selenium and human health. *Lancet*, vol. 379, n. 9822, p. 1256–1268, 2012. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9).
- [184]- AKBARALY, T.N. et al. Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology*, vol. 18, n. 1, p. 52–58, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000248202.83695.4e>.
- [185]- ANO, Y. et al. Oxidative damage to neurons caused by the induction of microglial NADPH oxidase in encephalomyocarditis virus infection. *Neuroscience letters*, vol. 469, n. 1, p. 39–43, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.11.040>.
- [186]- BATTIN, E. E. Preventing metal-mediated oxidative DNA damage with selenium compounds. *Metallomics*, vol. 3, n. 5, p. 503–512, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1039/c0mt00063a>
- [187]- ARAS, M. et al. Effect of ebselen on ischemia/reperfusion injury in rat brain. *The International journal of neuroscience*, vol. 124, n. 10, p. 771–776, 2014. Doi: <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.879581>.
- [188]- ASHRAFI, M.R. et al. Selenium and intractable epilepsy: is there any correlation? *Pediatric Neurology*, vol. 36, n. 1, p. 25-29, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.001>.
- [189]- BARAYUGA, S.M. et al. Methamphetamine decreases levels of glutathione peroxidases 1 and 4 in SH-SY5Y neuronal cells: protective effects of selenium. *Neurotoxicology*, vol. 37, p. 240–246, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.05.009>.

- [190]- BEHNE, D.; KYRIAKOPOULOS, A. Mammalian selenium-containing proteins. *Annual review of nutrition*, vol. 21, p. 453–473, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.453>.
- [191]- BEILSTEIN, M.A. Selenoprotein W of rat muscle binds glutathione and an unknown small molecular weight moiety. *Journal of inorganic biochemistry*, vol. 61, n. 2, p. 117–124, 1996. Doi: [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(95\)00045-3](https://doi.org/10.1016/0162-0134(95)00045-3).
- [192]- BERRY, M.J. et al. Selenocysteine incorporation directed from the 3'UTR: characterization of eukaryotic EFsec and mechanistic implications. *BioFactors*, vol. 14, n. 1-4, p. 17–24, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1002/biof.5520140104>.
- [193]- BORCHERT, A. et al. The role of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase isoforms in murine embryogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, n. 28, p. 19655-19664, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M601195200>.
- [194]- BRIGELIUS-FLOHE, R.; MAIORINO, M. Glutathione peroxidases. *Biochimica et biophysica acta*, vol. 1830, n. 5, p. 3289–3303, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>.
- [195]- RAYMAN, M.P. Selenium and human health. *Lancet*, vol. 379, n. 9822, p. 1256–1268, 2012. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9).
- [196]- RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. *Lancet*, vol. 356, n. 9225, p. 233–241, 2000. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02490-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02490-9).
- [197]- HATFIELD, D. L.; TSUJI, P.A.; CARLSON, B. A.; GLADYSHEV, V.N. Selenium and selenocysteine: Roles in cancer, health, and development. *Trends in biochemical sciences*, vol. 39, n. 3, p. 112–120, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.12.007>.
- [198]- HATFIELD, D. L. et al. Selenocysteine incorporation machinery and the role of selenoproteins in development and health. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*, vol. 81, p. 97–142, 2006. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0079-6603\(06\)81003-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6603(06)81003-2).
- [199]- MEPLAN, C.; HESKETH, J. Selenium and cancer: A story that should not be forgotten-insights from genomics. *Cancer treatment and research*, vol. 159, p. 145–166, 2014. Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-38007-5_9.

- [200]- PAPP, L.V.; HOLMGREN, A.; KHANNA, K.K. Selenium and selenoproteins in health and disease. *Antioxidants & redox signaling*, vol. 12, n. 7, p. 793–795, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2973>.
- [201]- WHANGER, P. D. Selenium and its relationship to cancer: An update. *The British journal of nutrition*, vol. 91, n. 1, p. 11–28, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1079/bjn20031015>.
- [202]- KUROKAWA, S.; BERRY, M. J. Selenium. Role of the essential metalloid in health. *Metal ions in life sciences*, vol. 13, p. 499–534, 2013. Doi: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_16.
- [203]- VINDRY, C.; OHLMANN, T.; CHAVATTE, L. Selenium metabolism, regulation, and sex differences in mammals. In: MICHALKE, B. *Selenium, Molecular and Integrative Toxicology*. Ed. Springer International Publishing AG, p. 89–107, 2018.
- [204]- TOUAT-HAMICI, Z. et al. Alteration of selenoprotein expression during stress and in aging. In: HATFIELD, D.L., SU, D., TSUJI, P.A., GLADYSHEV, V.N. *Selenium: Its Molecular Biology and Role in Human Health*, 4 ed. Ed. Springer: New York, NY, USA, p. 539–551, 2016.
- [205]- SONET, J.; BULTEAU, A.-L.; CHAVATTE, L. Selenium and Selenoproteins in Human Health and Diseases. In: MICHALKE, B. *Metallomics: Analytical Techniques and Speciation Methods*. Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, p. 364–381, 2016.
- [206]- LATRÈCHE, L.; CHAVATTE, L. Selenium incorporation into selenoproteins, implications in human health. *Metal Ions in Biology Medicine*, vol. 10, p. 731–737, 2008.
- [207]- AVERY, J.C.; HOFFMANN, P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*, vol. 10, n. 9, p. 1203. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu10091203>.
- [208]- STEINBRENNER, H. et al. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Advances in nutrition*, vol. 6, n. 1, p. 73–82, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3945/an.114.007575>.
- [209]- GOLDSON, A. J. et al. Effects of selenium supplementation on selenoprotein gene expression and response to influenza vaccine challenge: A randomised controlled trial. *PloS one*, vol. 6, n. 3, e14771, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014771>.

[210]- STRANGES, S. et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: A randomized trial. *Annals of internal medicine*, vol. 147, n. 4, p. 217–223, 2007. Doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-4-200708210-00175>.

[211]- BROOME, C. S. et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *The American journal of clinical nutrition*, vol. 80, n. 1, p. 154–162, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.1.154>.

[212]- LEE, Y. et al. Serum selenium levels in patients with respiratory diseases: A prospective observational study. *Journal of thoracic disease*, vol. 8, n. 8, p. 2068–2078, 2016. Doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.07.60>.

[213]- MAHMOODPOOR, A. The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunological investigations*, vol. 48, n. 2, p. 147–159, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1496098>.

[214]- KSI AZEK, J. et al. Toxicity studies of selol-an organic selenium (IV) compound-in vitro research. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 6, n. 5, 2014.

[215]- LOVELL, M.A.; XIE, C.; GABBITA, S.P.; MARKESBERY, W.R. Decreased thioredoxin and increased thioredoxin reductase levels in Alzheimer's disease brain. *Free radical biology & medicine*, vol. 28, n. 3, p.418–427, 2000. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00258-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00258-0).

[216]- LUBOS, E.; LOSCALZO, J.; HANDY, D.E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, vol. 15, n. 7, p. 1957–1997, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>.

[217]- LUCHSINGER, J. A.; TANG, M. X.; SHEA, S.; MAYEUX, R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Archives of neurology*, vol. 60, n. 2, p. 203–208, 2003. Doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.60.2.203>.

[218]- LUO, Z. et al. Synthesis and biological evaluation of a new series of ebselen derivatives as glutathione peroxidase (GPx) mimics and cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease. *Bioorganic & medicinal chemistry*, vol. 22, n. 4, p. 1355–1361, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.066>.

- [219]- MAAROUF, C.L. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of neuropathologically diagnosed Parkinson's disease subjects. *Neurological research*, vol. 34, n. 7, p. 669–676, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000063>.
- [220]- MARALDI, T. et al. Low levels of selenium compounds are selectively toxic for a human neuron cell line through ROS/RNS increase and apoptotic process activation. *Neurotoxicology*, vol. 32, n. 2, p. 180–187, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.10.008>.
- [221]- MARTINI, F. et al. Inhibitory effect of ebselen on cerebral acetylcholinesterase activity in vitro: kinetics and reversibility of inhibition. *Current pharmaceutical design*, vol. 21, n. 7, p. 920–924, 2015. <https://doi.org/10.2174/1381612820666141014124319>.
- [222]- MATSUI, M. et al. Early embryonic lethality caused by targeted disruption of the mouse thioredoxin gene. *Developmental biology*, vol. 178, n. 1, p. 179–185, 1996. Doi: <https://doi.org/10.1006/dbio.1996.0208>.
- [223]- MCCLUNG, J. P. et al. Development of insulin resistance and obesity in mice overexpressing cellular glutathione peroxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, n. 24, p. 8852–8857, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0308096101>.
- [224]- MEHTA, S.L.; KUMARI, S.; MENDELEV, N.; LI, P.A. Selenium preserves mitochondrial function, stimulates mitochondrial biogenesis, and reduces infarct volume after focal cerebral ischemia. *BMC neuroscience*, vol. 13, n. 79, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-79>.
- [225]- REDDY, P.H.; REDDY, T.P. Mitochondria as a therapeutic target for aging and neurodegenerative diseases. *Current Alzheimer research*, vol. 8, n. 4, p. 393–409, 2011. Doi: <https://doi.org/10.2174/156720511795745401>.
- [226]- REHNI, A.K.; SINGH, T.G. Selenium induced anticonvulsant effect: a potential role of prostaglandin E(1) receptor activation linked mechanism. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 27, n. 1, p. 31–39, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.05.001>.

- [227]- NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. Selenium in food and the human body: a review. *The Science of the total environment*, vol. 400, n. 1-3, p. 115–141, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.06.024>.
- [228]- REITZ, C.; BRAYNE, C.; MAYEUX, R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, vol. 2, n. 8, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>.
- [229]- RESENDE, R. et al. Brain oxidative stress in a tripletransgenic mouse model of Alzheimer disease. *Free radical biology & medicine*, vol. 44, n. 12, p. 2051–2057, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.012>.
- [230]- RIDET, J. L. et al. Lentivirus-mediated expression of glutathione peroxidase: neuroprotection in murine models of Parkinson's disease. *Neurobiology Disease*, vol. 21, n. 1, p. 29-34, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.06.003>.
- [231]- RIGSBY, C.S.; POLLOCK, D.M.; DORRANCE, A.M. Dietary potassium supplementation improves vascular structure and ameliorates the damage caused by cerebral ischemia in normotensive rats. *Nutrition & metabolism*, vol. 5, n. 3. Doi:<https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-3>.
- [232]- CARDOSO, B. R.; BANDEIRA, V. S.; JACOB-FILHO, W.; COZZOLINO, S.M.F. Selenium status in elderly: Relation to cognitive decline. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, vol. 28, n. 4), p. 422–426, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.08.009>.
- [233]- RUELI, R.H. et al. Increased Selenoprotein P in Choroid Plexus and Cerebrospinal Fluid in Alzheimer's Disease Brain. *Journal of Alzheimer's disease*, vol. 44, n. 2, p. 379–383, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-141755>
- [234]- MACFARQUHAR, J.K. et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Archives of internal medicine*, vol. 170, n. 3, p. 256–261, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.495>.
- [235]-RAYMAN, M.P. Food-chain selenium and human health: Emphasis on intake. *The British journal of nutrition*, vol. 100, n. 2, p. 254–268, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114508939830>.

- [236]- LECH, T. Suicide by sodium tetraoxoselenate(VI) poisoning. *Forensic science international*, vol. 130, n. 1, p. 44–48, 2002. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(02\)00303-1](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(02)00303-1).
- [237]- NAVARRO-ALARCON, M.; CABRERA-VIQUE, C. Selenium in food and the human body: A review. *The Science of the total environment*, vol. 400, n. 1-3), p. 115–141, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.06.024>.
- [238]- SCHRAUZER, G.N. Selenomethionine: A review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *The Journal of nutrition*, vol. 130, n. 7, p. 1653–1656, 2000. Doi: <https://doi.org/10.1093/jn/130.7.1653>.
- [239]- HARDY, G.; HARDY, I.; MANZANARES, W. Selenium supplementation in the critically ill. *Nutrition in clinical practice*, vol. 27, n. 1, p. 21–33, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1177/0884533611434116>.
- [240]- BORGUINI, R. G. Avaliação do potencial antioxidante e de algumas características físico-químicas do tomate (*Lycopersicon esculentum*) orgânico em comparação ao convencional. Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2006. 178p.
- [241]- COZZOLINO, S. M. F. Biodisponibilidade de Nutrientes. 5 ed. Barueri, SP: Manole, 2016.
- [242]- SILVA, M. L. C.; COSTA, R. S.; SANTANA, A. S.; KOBLITZ, M. G. B. Compostos fenólicos, carotenóides e atividade antioxidante em produtos vegetais. *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina, v. 31, n. 3, p. 669-682, jul./set. 2010
- [243]- PODSEDEK, A. Natural antioxidants capacity of brassica vegetables: a review. *LWT: Journal of Food Composition and Analysis*, vol. 40, p. 1-11, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2005.07.023>.
- [244]- KYUNGMI, M.; EBELER, S. E. Flavonoid effects on DNA oxidation at low concentrations relevant to physiological levels. *Food and Chemical Toxicology*, vol. 46, p. 96-104, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.07.002>.
- [245]- LIU, F. Antioxidant activity of garlic acid from rose flowers in senescence accelerated mice. *Life Sciences*, vol. 77, n. 2, p. 230-240, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.12.024>.

- [246]- VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol. 39, n. 1, p. 44-84, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.
- [247]- DAMODARAN, S.; PARKIN, K. L.; FENNEMA, O. R. *Química de Alimentos de Fennema*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 867-876, 2019.
- [248]- DA SILVA, L. R. et al. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. *Acta Toxicológica Argentina*, vol. 23, n. 1, p. 36-43, 2015.
- [249]- KUMAR, S.; PANDEY, A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1155/2013/162750>.
- [250]- DEWICK, P.M. The biosynthesis of C5-C25 terpenoid compounds. *Natural product reports*, vol. 19, n. 2, p. 181–222, 2002. Doi: <https://doi.org/10.1039/b002685i>.
- [251]- DORNAS, W. C. A. et al. Flavonóides : potencial terapêutico no estresse oxidativo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, vol. 28, n.3, p. 241-249, 2007. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/235/230. Acesso em: 11 julho 2020.
- [252]- PIETTA, P. G. Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, vol. 63, n. 7, p. 1035–1042, 2000. Doi: <https://doi.org/10.1021/np9904509>.
- [253]- SANTOS, D. S.; RODRIGUES, M. M. F. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. *Macapá*, vol. 7, n. 3, p. 29-35, set./dez. 2017. Doi: 10.18468/estcien.2017v7n3.p29-35.
- [254]- KAUR, C.; KAPOOR, H. C. Antioxidants in fruits and vegetables – the millennium’s health. *Institute of Journal Food Science and Technology*, n. 36, p. 703-725, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2001.00513.x>.
- [255]- DUARTE, J.; PÉREZ-VIZCAÍNO, F. Protección cardiovascular con flavonoides. *Enigma farmacocinético. Ars Pharmaceutica*, vol. 56, n. 4, p. 193-200, 2015. Doi: <http://dx.doi.org/10.4321/S2340-98942015000400002>.

- [256]- HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, vol. 55, n.6, p. 481–504, 2000. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(00\)00235-1](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(00)00235-1).
- [257]- SÁNCHEZ-MORENO, C.; PLAZA, L.; ANCOS, B.; CANO, M. P. Nutritional characterization of commercial traditional pasteurized tomato juices: carotenoids, vitamin C and radical-scavenging capacity. *Journal Food Chemistry*, vol. 98, n. 4, p. 749-756, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.07.015>.
- [258]- RIVIÈRE, C.; PAWLUS, A. D.; MÉRILLON, J. M. Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae. *Natural product reports*, vol. 29, n. 11, p. 1317–1333, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1039/c2np20049j>.
- [259]- OLIVEIRA, D. S. et al. Vitamina C, carotenóides, fenólicos totais e atividade antioxidante de goiaba, manga e mamão procedentes da Ceasa do Estado de Minas Gerais. *Acta Scientiarum. Health Sciences*, Maringá, vol. 33, n. 1, p. 89-98, 2011. Doi: <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v33i1.8052>.
- [260]- FASANO, E. et al. Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of Selected Natural Compounds Contained in a Dietary Supplement on Two Human Immortalized Keratinocyte Lines. *BioMed Research International*, vol. 2014, n. 8, p. 25-36, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1155/2014/327452>.
- [261]- QIN, Y.; MA, Z.; DANG, X.; LI, W.; MA, Q. Effect of resveratrol on proliferation and apoptosis of human pancreatic cancer MIA PaCa 2 cells may involve inhibition of the Hedgehog signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, v.10, n. 5, p. 2563-2567, 2014. Doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2511>.
- [262]- KISKOVÁ, T. et al. Resveratrol enhances the chemopreventive effect of celecoxib in chemically induced breast cancer in rats. *European Journal of Cancer Prevention*, vol. 23, n. 6, p. 506–513, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000083>.
- [263]- LIU, P. et al. Resveratrol induces apoptosis of pancreatic cancers cells by inhibiting miR-21 regulation of BCL-2 expression. *Clinical and Translational Oncology*, vol.15, n. 9, p. 741-746, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12094-012-0999-4>

- [264]- SUN, A.Y.; WANG, Q.; SIMONYI, A.; SUN, G.Y. Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases. *Molecular Neurobiology*, vol. 41, n. 2-3, p. 375-383, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8111y>.
- [265]- CHO, S. et al. Cardiovascular protective effects and clinical applications of resveratrol. *Journal of Medicinal Food*. vol. 20, n. 4, p. 323–334, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3856>.
- [266]- MAGYAR, K. et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. vol. 50, n. 3, p. 179-187, 2012. Doi: <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1424>.
- [267]- BEDÊ, T. P. et al. Effect of grape juice, red wine and resveratrol solution on antioxidant, anti-inflammatory, hepatic function and lipid profile in rats fed with high-fat diet. *Natural product research*, p. 1–6, 2020. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1747458>.
- [268]- AHIDJO, B.A. et al. Current Perspective of Antiviral Strategies against COVID-19. *ACS Infectious Diseases*, vol. 6, n. 7, p. 1624-1634, 2020. Doi: <https://dx.doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00236>.
- [269]- LIN, S. C., HO, C. T., CHUO, W. H., LI, S., WANG, T. T.; LIN, C. C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC infectious diseases*, vol. 17, n. 1, p. 144, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2253-8>.
- [270]- WAHEDI, H. M.; AHMAD, S.; ABBASI, S. W. Stilbene-based natural compounds as promising drug candidates against COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, p. 1–10, 2020. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1762743>.
- [271]- HORNE, J. R.; VOHL, M. C. Biological plausibility for interactions between dietary fat, resveratrol, ACE2, and SARS-CoV illness severity. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, vol. 318, n. 5, p. E830–E833, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00150.2020>
- [272]- KUBA, K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, vol. 11, n. 8, p. 875–879, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1038/nm1267>.

- [273]- OLIVEIRA, J. M. A. et al. Cross talk between angiotensin-(1-7)/Mas axis and sirtuins in adipose tissue and metabolism of high-fat feed mice. *Peptides*, vol. 55, p. 158–165, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.006>.
- [274]- CASAGRANDE, M.; FAVIERI, F.; TAMBELLI, R.; FORTE, G. The enemy who sealed the world: Effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. *Sleep Medicine*, Advance online publication, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.011>.
- [275]- MORAIS, A.H.A. et al. Orientações nutricionais para o enfrentamento do COVID-19. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2020. Disponível em: <https://www.asbran.org.br/storage/arquivos/CARTILHAUFRN.pdf>. Acesso em 27 Abril 2020.
- [276]- LANGCAKE, P.; PRYCE, R. J. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury. *Physiological Plant Pathology*, vol. 9, n. 1. p. 77-86, 1976. Doi: [https://doi.org/10.1016/0048-4059\(76\)90077-1](https://doi.org/10.1016/0048-4059(76)90077-1).
- [277]- PIESZKA, M. et al. Rola Resweratrolu w Regulacji Metabolizmu Komórkowego. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. Vol. 70, p. 1117-1123, 2016.
- [278]- ROBERFROID M. Prebiotics: the concept revisited. *The Journal of Nutrition*, vol. 137(3 Suppl 2), p. 830S–7S, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.830S>.
- [279]- BLAUT, M. Relationship of prebiotics and food to intestinal microflora. *European Journal of Nutrition*. v. 41, supplement 1, p.1-16, 2002. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-002-1102-7>.
- [280]- KALANTZOPOULOS, G. Fermented products with probiotic qualities. *Anaerobe*, vol. 3, n. 2-3, p. 185–190, 1997. Doi: <https://doi.org/10.1006/anae.1997.0099>.
- [281]- MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos Funcionais e Nutraceuticos: Definições, Legislação e Benefícios à Saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia*, vol. 3, n. 2, p. 109-122, 2006. Doi: 10.5216/ref.v3i2.2082.
- [282]- AGOSTONI, C. et al. Probiotic bacteria in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, vol. 38, n. 4), p. 365–374, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200404000-00001>.

[283]- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 241, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos para comprovação da segurança e dos benefícios à saúde dos probióticos para uso em alimentos. Brasília, 2018.

[284]- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba, 2001. 34p. Disponível em: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf?ua=1. Acesso em: 11 julho 2020.

[285]- SANDERS, M.E. Probiotics: considerations for human health. *Nutrition reviews*, vol. 61, n. 3, p. 91-99, 2003. Doi: <https://doi.org/10.1301/nr.2003.marr.91-99>.

[286]- SOUZA, F. S. et al. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. *Revista Paulista de Pediatria*, vol. 28, n. 1, p. 86-97. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-05822010000100014>.

[287]- GILL, H. S.; RUTHERFURD, K. J.; CROSS, L. M.; GOPAL, P. K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019, *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 74, n. 6, p. 833-839, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.6.833>.

[288]- HARRIS, K.; KASSIS, A.; MAJOR, G.; & CHOU, C. J. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? *Journal of obesity*, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1155/2012/879151>.

[289]- DHAR, D.; MOHANTY, A.. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Research*, v. 285, p. 198018, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217790/pdf/main.pdf>. Acesso em 11 julho 2020.

[290]- MORAN, C. P., AND SHANAHAN, F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Clinical gastroenterology*, vol. 28, n. 4, p. 585-597, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.005>.

- [[291]- Khan, I. et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens*, vol. 8, n. 3, p. 126, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens8030126>.
- [292]- GURUNG, M. et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, vol. 51, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>.
- [293]- ZALAR, B.; HASLBERGER, A.; PETERLIN. The Role of Microbiota in Depression - A Brief Review. *Psychiatria Danubina*, vol. 30, n. 2, p. 136–141, 2018. Doi: <https://doi.org/10.24869/psyd.2018.136>
- [294]- TANG, W. H.; KITAI, T.; HAZEN, S. L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation research*, vol. 120, n. 7, p. 1183–1196, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>.
- [295]- Guillot, C. C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia / Gut microbiota and obesity in childhood. *Revista cubana pediátrica*, vol. 92, n. 1, p. e927, 2020. Disponível em http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000100008&lng=es&nrm=iso. Acessado em 11 jul. 2020.
- [296]- LEÃO, L.; AQUINO, L. A.; DIAS, J. F.; KOIFMAN, R. J. Addition of oat bran reduces HDL-C and does not potentialize effect of a low-calorie diet on remission of metabolic syndrome: A pragmatic, randomized, controlled, open-label nutritional trial. *Nutrition*, vol. 65, p. 126–130, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.03.007>.
- [297]- UZZAN, M. et al. Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics - Lung axis hypothesis. *Medical hypotheses*, vol. 144, 2020. Advance online publication. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110023>.
- [298]- BINGULA, R. et al. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *Journal of oncology*, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5035371>
- [299]- KEELY, S.; TALLEY, N. J.; HANSBRO, P. M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal immunology*, vol. 5, n. 1, p. 7–18, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2011.55>.

- [300]- DUMAS, A. et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cellular microbiology*, vol. 20, n. 12, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>
- [301]- GROVES, H. T. et al. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio*, vol. 11. n. 1, p. 1-17, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/666354>.
- [302]-WANG, J. et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *The Journal of experimental medicine*, vol. 211, n. 12, p. 2397–2410, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20140625>.
- [303]-HANADA, S.; PIRZADEH, M.; CARVER, K. Y.; DENG, J. C. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, p. 2640, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02640>.
- [304]- LAKE M. A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clinical medicine*, vol. 20, n. 2, p. 124–127, 2019. Doi: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>.
- [305]-NAGPAL, R. et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutrition and healthy aging*, vol. 4, n. 4, p. 267–285, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3233/NHA-170030>
- [306]- VOIGT, R. M. et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PloS one*, vol. 9, n. 5, e97500, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097500>.
- [307]- DE FILIPPIS, F. et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, vol. 65, n. 11, p. 1812–1821, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>
- [308]- BALTHAR RO, VAN BOEKEL, S. Benefícios do tubérculo yacon (*Smallanthus sonchifolius*) no controle da glicemia humana. *Revista Evidências em Obesidade e Síndrome Metabólica*, nº80, 2016.
- [309]- KEIM, N. L.; MARTIN, R. J. Dietary whole grain–microbiota interactions: insights into mechanisms for human health. *Advances in nutrition*, vol. 5, n. 5, p. 556–557, 2014. Doi: <https://doi.org/10.3945/an.114.0065367>

[310]- TROMPETTE, A. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nature medicine*, vol. 20, n. 2, p. 159–166, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3444>.

[311]- YANG, Y. J.; SHEU, B. S. Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children. *Helicobacter*, vol. 17, n. 4, p. 297–304, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2012.00941.x>.

[312]- WEST, N. P. et al. Butyrylated starch increases colonic butyrate concentration but has limited effects on immunity in healthy physically active individuals. *Exercise immunology review*, vol. 19, p. 102–119, 2013.



UNIRIO